



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 16 624 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
C 07 D 209/34
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 413/12
C 07 D 211/58
C 07 D 295/04
C 07 D 209/30
A 61 K 31/40

②1 Aktenzeichen: 198 16 624.9
②2 Anmeldetag: 15. 4. 98
④3 Offenlegungstag: 21. 10. 99

DE 198 16 624 A 1

⑦1 Anmelder:

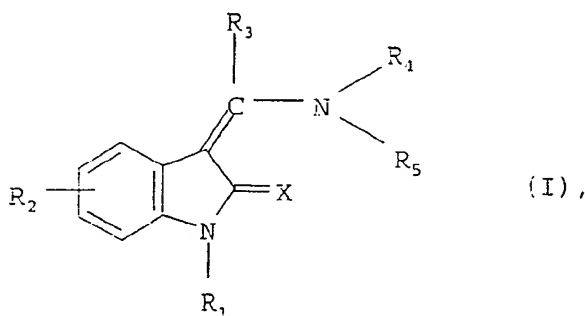
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

⑦2 Erfinder:

Heckel, Armin, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Walter, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;
Grell, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach,
DE; Meel, Jakobus van, Dr., 88441 Mittelhimerach,
DE; Redemann, Norbert, Dipl.-Biol. Dr., 88400
Biberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

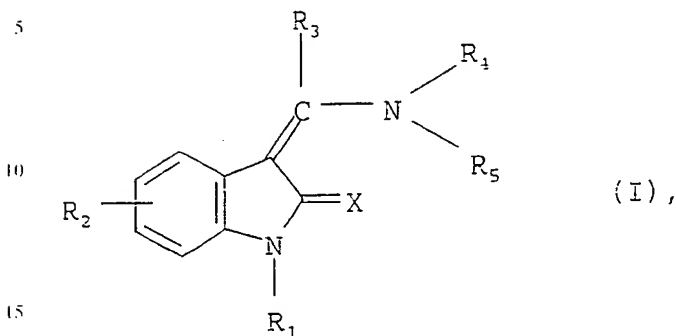
- ⑤4 Neue substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel
⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



DE 198 16 624 A 1

in der
R₁ bis R₅ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK Komplexe sowie auf die Proliferation verschiedener Tumorzellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

5



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Komplexe von CDK's (CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9) mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, E G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71 (3), 1984-1991 (1997)), und die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R₁ kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom.

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁- β -Alkyl-, C₁- β -Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁- β -Alkylamino-, Di-(C₁- β -alkyl)-amino-, C₂- β -Alkanoyl-amino-, N-(C₁- β -Alkyl)-C₂- β -alkanoylamino-, N-(C₁- β -Alkyl)-C₂- β -alkanoylamino-, C₁- β -Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁- β -alkyl-, C₁- β -Alkylamino-C₁- β -alkyl-, Di-(C₁- β -Alkyl)-amino-C₁- β -alkyl-, N-(C₂- β -Alkanoyl)-amino-C₁- β -alkyl- oder N-(C₂- β -Alkanoyl)-C₁- β -alkylamino-C₁- β -alkylgruppen substituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom.

eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₇-Alkylgruppe substituierte C₁₋₇-Cycloalkylgruppe,

45 eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Indanylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die eine gegebenenfalls durch eine C_1 -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_1 -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome enthält oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die 1 bis 3 Stickstoffatome enthält, wobei über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und eine benachbarte Iminogruppe der vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylgruppen zusätzlich eine 1,3-Butadienylenbrücke angefügt sein kann und das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Ringe durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C_1 -5-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

55 eine über ein Kohlenstoffatom verknüpfte Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann.

eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodalome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl- oder Thienylgruppe, die jeweils durch eine C₁-Cycloalkyl-, C₁-Alkoxy-, Phenyl-, C₁-alkoxy-, Carboxy-C₁-alkyl-, C₁-Alkoxy-carbonyl-C₁-alkyl-, Carboxy-, C₁-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁-Alkylamino-, Di-(C₁-alkyl)-amino-, C₂-Alkanoyl-amino-, N-(C₁-Alkyl)-C₂-alkanoylamino- oder N-(C₁-Alkyl)-C₂-alkanoylamino-Gruppe, durch eine C₁-Alkylaminocarbonylgruppe, in der der Alkylteil zusätzlich durch eine Di-(C₁-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder durch eine N-(C₁-Alkyl)-C₁-alkylsulfonylamino-Gruppe, in der der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁-Alkoxycarbonyl-, C₁-Alkylamino- oder Di-(C₁-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, substituiert sind.

eine durch eine C₁-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Thienylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Hydroxy-, C₁-Alkoxy-, Carboxy-, C₁-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁-Alkylamino-, Di-(C₁-Alkyl)-amino-, C₂-Alkanoylamino-, N-(C₁-Alkyl)-C₂-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-,

4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert sein können oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein können.

Desweiteren können die in einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel I vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen durch in-vivo abspaltbare Reste substituiert sein.

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxy-carbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxy-carbonyl-, Ethoxy-carbonyl-, Propoxy-carbonyl-, Isopropoxy-carbonyl-, Butoxy-carbonyl-, tert-Butoxy-carbonyl-, Pentoxy-carbonyl-, Hexyloxy-carbonyl-, Octyloxy-carbonyl-, Nonyloxy-carbonyl-, Decyloxy-carbonyl-, Undecyloxy-carbonyl-, Dodecyloxy-carbonyl- oder Hexadecyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzoyloxy-carbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl oder Phenylpropoxy-carbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl- oder R₆CO-O-(R₆CR₆)-O-CO-Gruppe, in der

R₆ eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder der R₆CO-O-(R₆CR₆)-O-R₄-Rest darstellen,

zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppen substituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Indanyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl- oder Imidazolylgruppe, an die jeweils zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,

eine über ein Kohlenstoffatom verknüpfte Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl- oder Thienylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-Gruppe, durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonylgruppe, in der der Alkylteil zusätzlich durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-Gruppe, in der der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, substituiert sein können,

eine durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Thienylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert sein können oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein können, bedeuten

und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₁ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Cyano- oder Aminomethylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und,

R₃ ein Wasserstoffatom,

- 5 eine gegebenenfalls durch Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Indanyl-, Pyridyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl- oder Imidazolylgruppe, an die jeweils zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, eine Benzyl-, Methyl-bromphenyl- oder 1-Methyl-4-piperidinyldgruppe,
- 10 eine Phenylgruppe, die gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methansulfonylamino-Gruppe, die am Stickstoffatom durch eine Methyl-, Cyanomethyl-, Ethoxycarbonyl- oder 2-Dimethylaminoethylgruppe substituiert ist, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclohexyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Benzoyloxy-, Carboxymethyl-, Ethoxycarbonylmethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-carbonyl-, Nitro-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Acetylamino-, N-Methyl-acetylamino- oder N-(2-Diethyla-
- 15 minoethyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, eine durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Phenylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Carboxy-, Ethoxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Acetylamino-, Pyrrolidino-, 2-Oxo-pyrrolidino-, Piperidino-, 2-Oxo-piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-C₁₋₃-Alkyl-piperazino-, 4-Acetyl-pipera-
- 20 zino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist, wobei der vorstehend erwähnte Piperidinoring zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Cyclohexyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Methyl- oder Cyanogruppe substituierte Benzyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann, bedeuten und deren Salze,

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 25 X ein Sauerstoffatom, R₁ ein Wasserstoffatom, R₂ eine Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, R₃ eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,
- 30 R₄ ein Wasserstoffatom und R₅ eine durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe, wobei die Methylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cyclo-alkyleniminoringe zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Benzyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-car-
- 35 bonylgruppe substituiert sein können, insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen X ein Sauerstoffatom, R₁ ein Wasserstoffatom, R₂ eine Aminocarbonylgruppe, R₃ eine Phenylgruppe,
- 40 R₄ ein Wasserstoffatom und R₅ eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch ein Bromatom, durch eine Aminomethyl-, Dimethylaminomethyl-, Diethylaminomethyl-, Pyrrolidinomethyl-, Piperidinomethyl-, Hexamethyleniminomethyl-, 4-Phenyl-piperidino- oder 4-Benzyl-piperidinogruppe substituiert ist, bedeuten,
- 45 und deren Salze,

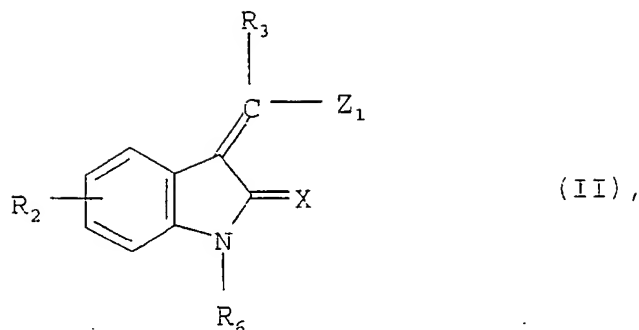
Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

- (a) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-(4-Phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- 50 (c) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-Pyrrolidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-Hexamethyleniminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat,
- 55 (h) 3-Z-[1-(4-(4-Benzyl-piperidino)-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

und deren Salze,

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

- 60 a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der X, R₂ und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind, R₄ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzoyloxygruppe, bedeuten, mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzoyloxycarbonylgruppe und als Festphase ein Rink-Harz wie ein p-Benzoyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxybenzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenechlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethylisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umanidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z₁ in einer Verbindung der allgemeinen Formel II ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet Z₁ in einer Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

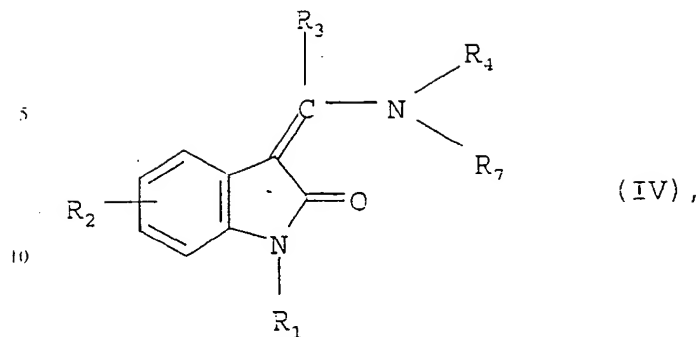
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z. B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umanidierung mit einer primären oder sekundären organischen Base wie Methylamin, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetztenamins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser in Gegenwart von einem Dialkylsulfid wie Dimethylsulfid bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminomethylgruppe enthält und X ein Sauerstoffatom darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der
 R₁ bis R₄ wie eingangs erwähnt definiert sind und R₇ mit der Maßgabe die für R₃ eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist, daß R₃ eine Cyanogruppe enthält.

Die Reduktion wird vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Essig gegebenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder
 25 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei
 35 Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z. B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird mit einem Alkylierungsmittel wie einem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat wie Methyljodid, Dimethylsulfat oder Propylbromid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenfalls in Gegenwart
 45 einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Dimethylaminopyridin, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenfalls in Gegenwart einer
 50 anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Acylierung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorosilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol-, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise
 bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit
 60 einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Ininogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln I bis VIII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder werden in den Beispielen beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere inhibierende Wirkungen auf verschiedene Kinasen und Cyclin/CDK-Komplexe, auf die Proliferation kultivierter humaner Tumor-Zellen sowie nach oraler Gabe auf das Wachstum von Tumoren in Nacktmäusen, die mit humanen Tumorzellen infiziert worden waren.

Beispielsweise wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt geprüft:

Test 1

Inhibierung von Cyclin/CDK-Enzym, -Aktivität in vitro

High FiveTM Insekten-Zellen (BTI-TN-5B1-4), die mit einem hohen Titer an rekombinantem Baculovirus infiziert waren, wurden für die Produktion von aktiven humanen Cyclin/CDK Holoenzymen benutzt. Durch die Verwendung eines

Baculovirus-Vektors, der zwei Promoter enthielt (polyhedrin enhancer promoter, P10-enhancer promoter), wurden GST-tagged Cycline (z. B. Cyclin D1 oder Cyclin D3) mit der entsprechenden His₆-tagged CDK-Untereinheit (z. B. für CDK4 oder CDK6) in derselben Zelle exprimiert. Das aktive Holoenzym wurde durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose isoliert. Rekombinantes GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde in *E. coli* produziert und durch Affinitäts-Chromatographie an Glutathion-Sepharose gereinigt.

Die Substrate, die für die Kinase-Assays verwendet wurden, hingen von den spezifischen Kinasen ab. Histone H1 (Sigma) wurde verwendet als Substrat für Cyclin E/CDK2, Cyclin A/CDK2, Cyclin B/CDK1 und für v-Cyclin/CDK6. GST-tagged pRB (aa 379-928) wurde verwendet als Substrat für Cyclin D1/CDK4, Cyclin D3/CDK4, Cyclin D1/CDK6 und für Cyclin D3/CDK6.

Lysate der mit rekombinanten Baculovirus-infizierten Insekten-Zellen oder auch rekombinante Kinasen (erhalten aus den Lysaten durch Reinigung) wurden zusammen mit radioaktiv markiertem ATP in Gegenwart eines geeigneten Substrates mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors in einer 1%igen DMSO-Lösung (Dimethylsulfoxid) 45 Minuten lang bei 30°C inkubiert. Die Substrat Proteine mit assoziierter Radioaktivität wurden mit 5%iger TCA (Trichloressigsäure) in hydrophoben PVDF multi-well Mikrotiter Platten (Millipore) oder mit 0,5%iger Phosphorsäure-Lösung auf Whatman P81 Filtern ausgefällt. Nach Zugabe von Scintillations-Flüssigkeit wurde die Radioaktivität in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations-Zähler gemessen. Pro Konzentration der Substanz wurden Doppel-Messungen durchgeführt; IC₅₀-Werte für die Enzym-Inhibition wurden berechnet.

Test 2

Inhibition der Proliferation von kultivierten humanen Tumorzellen

Zellen der Leiomyosarcoma Tumorzell-Linie SK-UT-1B (erhalten von der American Type Culture Collection (ATCC)) wurden in Minimum Essential Medium mit nicht-essentiellen Aminosäuren (Gibco), ergänzt mit Natrium-Pyruvat (1 mMol), Glutamin (2 mMol) und 10% fötalem Rinderserum (Gibco) kultiviert und in der log-Wachstumsphase geerntet. Anschließend wurden die SK-UT-1B-Zellen in Cytostar® multi-well Platten (Amersham) mit einer Dichte von 4000 cells per well eingebracht und über Nacht in einem Inkubator inkubiert. Verschiedene Konzentrationen der Verbindungen (gelöst in DMSO; Endkonzentration: <1%) wurden zu den Zellen zugegeben. Nach 48 Stunden Inkubation wurde ¹⁴C-Thymidin (Amersham) zu jedem well zugesetzt, und es wurde weitere 24 Stunden inkubiert. Die Menge an ¹⁴C-Thymidin, die in Gegenwart des Inhibitors in die Tumorzellen eingebaut wurde und die die Zahl der Zellen in der S-Phase repräsentiert, wurde in einem Wallace 1450 Microbeta Flüssig-Scintillations Zähler gemessen. IC₅₀-Werte für die Inhibition der Proliferation (= Inhibition von eingebautem ¹⁴C-Thymidin) wurden unter Korrektur für die Hintergrundstrahlung berechnet. Alle Messungen wurden zweifach ausgeführt.

Test 3

In vivo Effekte an Tumor-tragenden Nacktmäusen

10⁶ Zellen [SK-UT-1B, oder non-small cell Lungen-Tumor (NCI-H460) (erhalten von ATCC)] in einem Volumen von 0,1 ml wurden in männliche und/oder weibliche Nacktmäuse (NMRI nu/nu; 25-35 g; N = 10-20) subkutan injiziert; alternativ wurden kleine Stückchen von SK-UT-1B- oder NCI-H460-Zellklumpen subkutan implantiert. Eine bis drei Wochen nach Injektion bzw. Implantation wurde ein Kinase-Inhibitor täglich für die Dauer von 2 bis 4 Wochen oral (per Schlundsonde) appliziert. Die Tumor-Größe wurde dreimal pro Woche mit einer digitalen Schieblehre gemessen. Der Effekt eines Kinase-Hemmers auf das Tumor-Wachstum wurde als Prozentinhibition im Vergleich zu einer mit Placebo behandelten Kontroll-Gruppe bestimmt.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse des in vitro-Tests 2:

Verbindung (Beispiel Nr.)	Hemmung der SKUT- 1B-Proliferation IC ₅₀ [μM]
4 (2)	0.17
4 (14)	0.18
4 (62)	0.05
4 (53)	0.01
4 (54)	0.03
4 (60)	0.03

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel 1, deren Isomere und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung von Erkrankungen, die durch exzessive oder anormale Zellproliferation charakterisiert sind.

Zu solchen Erkrankungen gehören (ohne Anspruch auf Vollständigkeit): Virale Infektionen (z. B. HIV und Kaposi

Sarkoma); Entzündung und Autoimmun-Erkrankungen (z. B. Colitis, Arthritis, Alzheimer Erkrankung, Glomerulonephritis und Wund-Heilung); bakterielle, fungale und/oder parasitäre Infektionen; Leukämien, Lymphoma und solide Tumore; Haut-Erkrankungen (z. B. Psoriasis); Knochen-Erkrankungen; kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Restenose und Hypertrophie). Ferner sind sie nützlich als Schutz von proliferierenden Zellen (z. B. Haar-, Intestinal-, Blut- und Progenitor-Zellen) gegen DNA-Schädigung durch Strahlung, UV-Behandlung und/oder zytostatischer Behandlung.

Die neuen Verbindungen können zur Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend erwähnten Krankheiten auch gegebenenfalls in Kombination mit anderen "State-of-art" Verbindungen wie anderen Cytostatika verwendet werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchezucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Zäpfchen oder als Lösungen für Injektionen oder Infusionen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel I

1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

10,5 g 2-Indolinon-5-carbonsäuremethylester (Hergestellt analog Ogawa et al. Chem. Pharm. Bull. 36, 2253-2258 (1988)) werden in 30 ml Acetanhydrid 4 Stunden bei 140°C gerührt. Anschließend läßt man abkühlen, gießt auf Eiswasser und saugt den Niederschlag ab. Das Produkt wird nochmals mit Wasser gewaschen, dann in Methylenchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeignet.

Ausbeute: 11 g (86% der Theorie).

R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 50 : 1)

Beispiel II

1-Acetyl-3-ethoxy-3-phenyl-methylen-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

11 g 1-Acetyl-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 110 ml Acetanhydrid und 30 ml Orthobenzoesäuretriethylester 2 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird einrotiert, der Rückstand mit Ether gewaschen und abgesaugt.

Ausbeute: 11,5 g (67% der Theorie).

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Petrolether/Essigester = 4 : 5 : 1)

Festphasenbeispiel III

28,0 g Rink-Harz (MBHA-Harz, Firma Novobiochem) läßt man in 330 ml Dimethylformamid quellen. Anschließend gibt man 330 ml 30% Piperidin in Dimethylformamid zu und schüttelt 7 Minuten, um die FMOC-Schutzgruppe abzuspalten. Dann wird das Harz mehrmals mit Dimethylformamid gewaschen. Schließlich gibt man 7,3 g 2-Indolinon-5-carbonsäure, 5,6 g Hydroxybenzotriazol, 13,3 g O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluorborat und 5,7 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 300 ml Dimethylformamid zu und schüttelt 1 Stunde. Nun wird die Lösung abgesaugt und das Harz fünfmal mit 300 ml Dimethylformamid und dreimal mit 300 ml Methylenchlorid gewaschen. Zum Trocknen wird Stickstoff durch das Harz geblasen.

Ausbeute: 28 g beladenes Harz

Festphasenbeispiel IV

5 g des gemäß Beispiel III hergestellten belegten Harzes werden mit 15 ml Acetanhydrid bei 80°C 1 Stunde gerührt. Dann gibt man 15 ml Orthobenzoesäuretriethylester zu und schüttelt weitere 3 Stunde bei 110°C. Danach wird das Harz abgesaugt und mit Dimethylformamid, Methanol und schließlich mit Methylenchlorid gewaschen.

Ausbeute: 7 g feuchtes Harz

Herstellung der Endprodukte

Beispiel 1

3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester

11,5 g 1-Acetyl-3-ethoxy-3-phenyl-methylen-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 115 ml Methylenchlorid gelöst und mit 10,8 g 4-Amino-N-methylpiperidin 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 20 ml methanolischen Ammoniak zu und läßt über Nacht stehen. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 11,9 g (97% der Theorie).

R_F-Wert: 0,20 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₂H₂₅N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 391 (M⁺)

5

Beispiel 2

3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure

11,9 g 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäuremethylester werden in 300 ml Methanol und 150 ml 1N Natronlauge 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend neutralisiert man mit 150 ml 1N Salzsäure und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 86% der Theorie.

R_F-Wert: 0,17 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₂H₂₃N₃O₃

15 Massenspektrum: m/z = 377 (M⁺)

Beispiel 3

3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-dimethylamido-2-indolinon

20

2 g 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-2-indolinon-5-carbonsäure werden mit 5 ml Thionylchlorid 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird einrotiert und der Rückstand mit Ether gewaschen. 0,5 g dieses Säurechlorides werden ohne weitere Reinigung in 5 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 0,5 ml Dimethylamin in 5 ml Methylenchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (4 : 1 : 0,1) chromatographiert.

25

Ausbeute: 50% der Theorie.

R_F-Wert: 0,14 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₄H₂₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 404 (M⁺).

30

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-methylamido-2-indolinon

Ausbeute: 49% der Theorie.

R_F-Wert: 0,19 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

35

C₂₃H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 390 (M⁺).

(2) 3-Z-[1-(1-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 58% der Theorie.

R_F-Wert: 0,15 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

40

C₂₂H₂₄N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 376 (M⁺)

Beispiel 4

45

3-Z-[1-(4-Amino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

800 mg gemäß Beispiel IV hergestelltes Harz werden in 4 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0,8 g 1,4-Phenylendianilin 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Es wird abfiltriert und das Harz mehrmals mit Methylenchlorid, Methanol und Dimethylformamid gewaschen. Anschließend gibt man für 2 Stunden 3 ml methanolischen Ammoniak zu, um die Acetylgruppe zu entfernen. Schließlich gibt man nach weiterem Waschen 4 ml 10% ige Trifluoressigsäure in Methylenchlorid während 90 Minuten zu, trennt das Harz ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird mit wenig 1N Natronlauge aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.

50

Ausbeute: 45 mg (30% der Theorie über alle Stufen).

55

R_F-Wert: 0,26 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₅H₁₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 370 (M⁺).

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(3-Amino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

60

Ausbeute: 24% der Theorie.

R_F-Wert: 0,44 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₂H₁₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 370 (M⁺)

(2) 3-Z-(1-Phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

65

Ausbeute: 27% der Theorie.

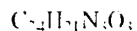
R_F-Wert: 0,53 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₂H₁₇N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 355 (M⁺)

- (3) 3-Z-[1-(4-Acetyl-amino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 28% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,35 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{24}H_{20}N_4O_3$
 Massenspektrum: $m/z = 412$ (M^+) 5
- (4) 3-Z-[1-(4-Acetyl-N-methyl-amino-phenylamino)-1-phenylmethylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 15% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,36 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{25}H_{22}N_4O_3$
 Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+) 10
- (5) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 30% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,04 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{24}H_{22}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 398$ (M^+) 15
- (6) 3-Z-[1-(4-Methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 32% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{24}H_{18}N_4O_3$
 Massenspektrum: $m/z = 385$ (M^+) 20
- (7) 3-Z-[1-(4-Biphenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 22% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,51 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{28}H_{21}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 431$ (M^+) 25
- (8) 3-Z-[1-(3-Pyridylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 35% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,41 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{21}H_{16}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 356$ (M^+) 30
- (9) 3-Z-[1-(4-Dimethylamino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 19% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{24}H_{22}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 398$ (M^+) 35
- (10) 3-Z-[1-(4-Morpholino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 42% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{26}H_{21}N_4O_3$
 Massenspektrum: $m/z = 440$ (M^+) 40
- (11) 3-Z-[1-(4-tert-Butyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 32% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{26}H_{25}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 411$ (M^+) 45
- (12) 3-Z-[1-(2-Amino-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 28% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{22}H_{18}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 370$ (M^+) 50
- (13) 3-Z-[1-(4-Phenyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 40% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,4 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{29}H_{22}N_4O_3$
 Massenspektrum: $m/z = 461$ (M^+) 55
- (14) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 35% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,46 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{22}H_{16}BrN_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 433/435$ (M^+) 60
- (15) 3-Z-[1-(4-Methoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 34% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,36 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{24}H_{19}N_4O_4$
 Massenspektrum: $m/z = 413$ (M^+) 65
- (16) 3-Z-[1-(3-Amido-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 32% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,32 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

- $C_{23}H_{18}N_4O_3$
Massenspektrum: $m/z = 398$ (M^+)
(17) 3-Z-[1-(3-Methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 12% der Theorie.
- 5 R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{23}H_{19}N_4O_2$
Massenspektrum: $m/z = 369$ (M^+)
(18) 3-Z-[1-(2-Methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 21% der Theorie.
- 10 R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{23}H_{19}N_4O_2$
Massenspektrum: $m/z = 369$ (M^+)
(19) 3-Z-[1-(3-Methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
- 15 $C_{23}H_{19}N_4O_3$
Massenspektrum: $m/z = 385$ (M^+)
(20) 3-Z-[1-(3-Ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{25}H_{21}N_4O_4$
- 20 Massenspektrum: $m/z = 427$ (M^+)
(21) 3-Z-[1-(3-Nitro-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 32% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,56 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{22}H_{16}N_4O_4$
- 25 Massenspektrum: $m/z = 400$ (M^+)
(22) 3-Z-[1-(4-Amido-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 26% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,47 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{23}H_{18}N_4O_3$
- 30 Massenspektrum: $m/z = 398$ (M^+)
(23) 3-Z-[1-(4-Pyridylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 15% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,42 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{23}H_{16}N_4O_2$
- 35 Massenspektrum: $m/z = 356$ (M^+)
(24) 3-Z-[1-(4-Methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 45% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,54 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{23}H_{19}N_4O_2$
- 40 Massenspektrum: $m/z = 369$ (M^+)
(25) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 40% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,51 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{24}H_{21}N_4O_3$
- 45 Massenspektrum: $m/z = 399$ (M^+)
(26) 3-Z-[1-(3-Brom-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 41% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,53 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{22}H_{16}BrN_4O_2$
- 50 Massenspektrum: $m/z = 433/435$ (M^+)
(27) 3-Z-[1-(4-Chlor-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 50% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{22}H_{16}ClN_4O_2$
- 55 Massenspektrum: $m/z = 389$ (M^+)
(28) 3-Z-[1-(4-Isopropyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 48% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,65 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{25}H_{23}N_4O_2$
- 60 Massenspektrum: $m/z = 397$ (M^+)
(29) 3-Z-[1-(2-Fluorenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 43% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,58 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{29}H_{21}N_4O_2$
- 65 Massenspektrum: $m/z = 443$ (M^+)
(30) 3-Z-[1-(4-(2-Hydroxyethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
Ausbeute: 22% der Theorie.
 R_f -Wert: 0,37 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)



Massenspektrum: $m/z = 398$ (M⁺)

(31) 3-Z-[1-(4-(4-Imidazolyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

Ausbeute: 23% der Theorie.

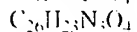
R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

5



Massenspektrum: $m/z = 421$ (M⁺)

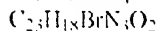
(32) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1-phenylmethylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 442$ (M+H)⁺

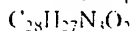
10

(33) 3-Z-[1-(4-Brom-3-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



Massenspektrum: $m/z = 447/449$ (M⁺)

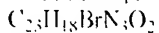
(34) 3-Z-[1-(4-Cyclohexyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon



15

Massenspektrum: $m/z = 437$ (M⁺)

(35) 3-Z-[1-(4-Brom-2-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

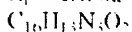


Massenspektrum: $m/z = 447/449$ (M⁺)

(36) 3-Z-(1-Amino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

20

R_f -Wert: 0,3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

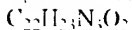


Massenspektrum: $m/z = 279$ (M⁺)

(37) 3-Z-(1-Cyclohexylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

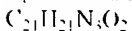
25



Massenspektrum: $m/z = 361$ (M⁺)

(38) 3-Z-(1-Cyclopentylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

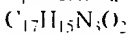


30

Massenspektrum: $m/z = 347$ (M⁺)

(39) 3-Z-(1-Methylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

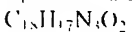


Massenspektrum: $m/z = 293$ (M⁺)

35

(40) 3-Z-(1-Ethylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

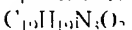


Massenspektrum: $m/z = 307$ (M⁺)

(41) 3-Z-(1-Isopropylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

40

R_f -Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

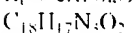


Massenspektrum: $m/z = 321$ (M⁺)

(42) 3-Z-(1-Dimethylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

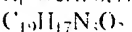
45



Massenspektrum: $m/z = 307$ (M⁺)

(43) 3-Z-(1-Cyclopropylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

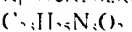


50

Massenspektrum: $m/z = 319$ (M⁺)

(44) 3-Z-(1-Cycloheptylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

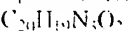


Massenspektrum: $m/z = 375$ (M⁺)

55

(45) 3-Z-(1-Cyclobutylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

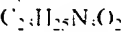


Massenspektrum: $m/z = 333$ (M⁺)

(46) 3-Z-[1-(4-Methylcyclohexylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

60

R_f -Wert: 0,67 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

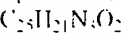


Massenspektrum: $m/z = 375$ (M⁺)

(47) 3-Z-[1-(1-(R,S)-Indanylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

R_f -Wert: 0,59 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

65



Massenspektrum: $m/z = 395$ (M⁺)

(48) 3-Z-[1-(Methoxycarbonylmethylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon

- R_f -Wert: 0,46 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{19}H_{17}N_3O_4$
 Massenspektrum: $m/z = 351$ (M^+)
 (49) 3-Z-[1-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-amino]-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- 5 R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{20}H_{19}N_3O_4$
 Massenspektrum: $m/z = 365$ (M^+)
 (50) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 32% der Theorie.
- 10 R_f -Wert: 0,46 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{23}H_{20}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 384$ (M^+)
 (51) 3-Z-[1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
 Ausbeute: 60% der Theorie.
- 15 R_f -Wert: 0,07 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{27}H_{26}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 438$ (M^+)
 (52) 3-Z-[1-(4-Morpholinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 Ausbeute: 65% der Theorie.
- 20 R_f -Wert: 0,46 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{27}H_{26}N_4O_3$
 Massenspektrum: $m/z = 454$ (M^+)
 (53) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
 Ausbeute: 50% der Theorie.
- 25 R_f -Wert: 0,08 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{28}H_{28}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 452$ (M^+)
 (54) 3-Z-[1-(4-Hexamethyleniminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluoracetat
 $C_{29}H_{30}N_4O_2$
- 30 Massenspektrum: $m/z = 466$ (M^+)
 (55) 3-Z-[1-(4-(4-Hydroxy-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{28}H_{28}N_4O_3$
 Massenspektrum: $m/z = 468$ (M^+)
 (56) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- 35 $C_{29}H_{30}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 466$ (M^+)
 (57) 3-Z-[1-(4-(4-Ethyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{30}H_{32}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 480$ (M^+)
- 40 (58) 3-Z-[1-(4-(4-Isopropyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{31}H_{34}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 494$ (M^+)
 (59) 3-Z-[1-(4-(4-Phenyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{34}H_{32}N_4O_2$
- 45 Massenspektrum: $m/z = 528$ (M^+)
 (60) 3-Z-[1-(4-(4-Benzyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{35}H_{34}N_4O_2$
 Massenspektrum: m/z Q 542 (M^+)
 (61) 3-Z-[1-(4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- 50 $C_{31}H_{32}N_4O_4$
 Massenspektrum: $m/z = 524$ (M^+)
 (62) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{25}H_{24}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 412$ (M^+)
- 55 (63) 3-Z-[1-(4-Dipropylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{30}H_{32}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 468$ (M^+)
 (64) 3-Z-[1-(4-Piperazinylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{27}H_{27}N_5O_2$
- 60 Massenspektrum: $m/z = 453$ (M^+)
 (65) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{25}H_{24}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 412$ (M^+)
 (66) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
- 65 $C_{28}H_{30}N_4O_2$
 Massenspektrum: $m/z = 454$ (M^+)
 (67) 3-Z-[1-(4-(2-Morpholino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 $C_{28}H_{28}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 468$ (M^+) (68) 3-Z-[1-(4-(2-Pyrrolidinyl-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon $C_{28}H_{28}N_4O_2$	
Massenspektrum: $m/z = 452$ (M^+) (69) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidinyl-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon $C_{29}H_{30}N_4O_2$	5
Massenspektrum: $m/z = 466$ (M^+) (70) 3-Z-[1-(2-Thiazolylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Ausbeute: 30% der Theorie. R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{19}H_{14}N_4O_2S$	10
Massenspektrum: $m/z = 362$ (M^+) (71) 3-Z-[1-(2-Benzimidazolylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Ausbeute: 29% der Theorie. R_f -Wert: 0,44 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{23}H_{17}N_5O_2$	15
Massenspektrum: $m/z = 395$ (M^+) (72) 3-Z-[1-(5-Methyl-isoxazol-3-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon Ausbeute: 39% der Theorie. R_f -Wert: 0,43 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{21}H_{18}N_4O_3$	20
Massenspektrum: $m/z = 374$ (M^+) (73) 3-Z-(1-Benzylamino-1-phenyl-methylen)-5-amido-2-indolinon R_f -Wert: 0,63 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{23}H_{19}N_3O_2$	25
Massenspektrum: $m/z = 369$ (M^+) (74) 3-Z-[1-(4-(1-Imidazolyl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon R_f -Wert: 0,45 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{26}H_{21}N_5O_2$	30
Massenspektrum: $m/z = 436$ ($M+H$) (75) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-aminocarbonyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-tri-fluoracetat Ausbeute: 27% der Theorie. R_f -Wert: 0,05 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{29}H_{31}N_5O_3$	35
Massenspektrum: $m/z = 497$ (M^+) (76) 3-Z-[1-(4-Acetylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon R_f -Wert: 0,4 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{25}H_{22}N_4O_3$	40
Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+) (77) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methansulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon R_f -Wert: 0,1 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{27}H_{29}N_5O_4S$	45
Massenspektrum: $m/z = 519$ (M^+) (78) 3-Z-[1-(4-(N-(1-thoxy-carbonylmethyl)-N-methansulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon R_f -Wert: 0,57 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{27}H_{26}N_4O_6$	50
Massenspektrum: $m/z = 53\ddot{A}$ (M^+) (79) 3-Z-[1-(4-(N-(Cyanomethyl)-N-methansulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon R_f -Wert: 0,49 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{25}H_{21}N_5O_4S$	55
Massenspektrum: $m/z = 487$ (M^+) (80) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methansulfonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon R_f -Wert: 0,46 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{24}H_{22}N_4O_4S$	60
Massenspektrum: $m/z = 462$ (M^+) (81) 3-Z-[1-(4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon $C_{27}H_{24}N_4O_3$	
Massenspektrum: $m/z = 452$ (M^+)	

Beispiel 5

3-Z-[1-(4-(4-Acetyl-piperazinylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon 65

25 mg 3-Z-[1-(4-(4-Piperazinylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und 0,02 g Triethylamin werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und mit 5 mg Acetylchlorid versetzt und die Lösung 16 Stunden bei Raum-

temperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser gewaschen und dann die organische Phase einrotiert.

Ausbeute: 15 mg g (68% der Theorie).

$C_{29}H_{29}N_3O_4$

Massenspektrum: $m/z = 495$ (M^+)

- 5 Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(4-Benzoyl-piperazinylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon.

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(4-Piperazinyl-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon und Benzoylchlorid.

- 10 Ausbeute: 91% der Theorie.

$C_{34}H_{34}N_4O_4$

Massenspektrum: $m/z = 557$ (M^+)

Beispiel 6

15

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

- | | | |
|----|-----------------------------|------------|
| 20 | Wirkstoff | 75,0 mg |
| | Mannitol | 50,0 mg |
| | Wasser für Injektionszwecke | ad 10,0 ml |

Herstellung:

- 25 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 7

30

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

- | | | |
|----|-----------------------------|-----------|
| | Wirkstoff | 35,0 mg |
| | Mannitol | 100,0 mg |
| 35 | Wasser für Injektionszwecke | ad 2,0 ml |

Herstellung:

- 40 Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 8

45

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

- | | | |
|----|-------------------------|----------|
| | (1) Wirkstoff | 50,0 mg |
| | (2) Milchzucker | 98,0 mg |
| | (3) Maisstärke | 50,0 mg |
| 50 | (4) Polyvinylpyrrolidon | 15,0 mg |
| | (5) Magnesiumstearat | 2,0 mg |
| | | 215,0 mg |

55 Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

60

65

Beispiel 9

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:		5
(1) Wirkstoff	350,0 mg	
(2) Milhzucker	136,0 mg	
(3) Maisstärke	80,0 mg	
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg	
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg	10
	600,0 mg	

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugenischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm. 15

Beispiel 10

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:		20
(1) Wirkstoff	50,0 mg	
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg	25
(3) Milhzucker pulverisiert	50,0 mg	
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg	
	160,0 mg	

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt. 30

Beispiel 11

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:		35
(1) Wirkstoff	350,0 mg	40
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg	
(3) Milhzucker pulverisiert	30,0 mg	
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg	
	430,0 mg	45

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt. 50

Beispiel 12

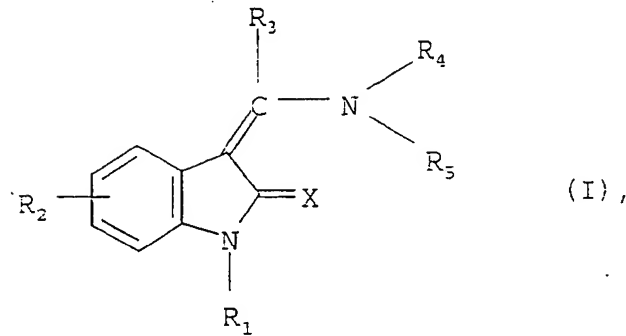
Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:		55
Wirkstoff	100,0 mg	
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg	
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg	
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg	
	2000,0 mg	60

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen. 65

1. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe,

R₂ eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₃ eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkanoyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkylgruppen substituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom,

eine gegebenenfalls durch eine Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte C₁₋₅-Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Indanylgruppe,

eine 5-gliedrige Heteroarylgruppe, die eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome enthält oder eine 6-gliedrige Heteroarylgruppe, die 1 bis 3 Stickstoffatome enthält, wobei über zwei benachbarte Kohlenstoffatome oder über ein Kohlenstoffatom und eine benachbarte Iminogruppe der vorstehend erwähnten 5- und 6-gliedrigen Heteroarylgruppen zusätzlich eine 1,3-Butadienylbrücke angefügt sein kann und das Kohlenstoffgerüst der vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Ringe durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine über ein Kohlenstoffatom verknüpfte Pyrrolidinyl- oder Piperidinylgruppe, die jeweils am Stickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₅-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidyl- oder Thierylgruppe, die jeweils durch eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, durch eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonylgruppe, in der der Alkylteil zusätzlich durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, oder durch eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe, in der der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, substituiert sind,

eine durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Thierylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, 4-(C₂₋₄-Alkanoyl)-piperazino-, 4-Benzoyl-piperazino- oder Imidazolylgruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe, C₁₋₅-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine im Phenylkern gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituierte Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, substituiert sein können oder eine zu dem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe in den vorstehend erwähnten Cycloalkyleniminoringe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und die vorstehend erwähnten monosubstituierten Phenylgruppe zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituiert sein können, bedeuten,

wobei in einer Verbindung der obigen allgemeinen Formel I vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppen

Piperidinoring zusätzlich durch eine C_1 -Alkyl-, Cyclohexyl-, Hydroxy-, C_1 -Alkoxy- oder C_1 -Alkoxy-carbonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls im Phenylkern durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine Methyl- oder Cyano-Gruppe substituierte Benzyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann, bedeuten und deren Salze.

4. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der X ein Sauerstoffatom,

R_1 ein Wasserstoffatom,

R_2 eine Aminocarbonylgruppe, in der der Aminoteil durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

- 10 R_3 eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom und

- 15 R_5 eine durch eine Methylgruppe substituierte Phenylgruppe, wobei die Methylgruppe durch eine Amino-, C_1 -Alkylamino-, Di-(C_1 -Alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino- oder 4-(C_1 -Alkyl)-piperazino-Gruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Cyclo-alkylenimino-ringe zusätzlich durch eine C_1 -Alkyl-, C_3 -Cycloalkyl-, Benzyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C_1 -Alkoxy-, Carboxy- oder C_1 -Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein können, und deren Salze.

5. Substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der X ein Sauerstoffatom,

- 20 R_1 ein Wasserstoffatom,

R_2 eine Aminocarbonylgruppe,

R_3 eine Phenylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom und

- 25 R_5 eine Phenylgruppe, die in 4-Stellung durch ein Bromatom, durch eine Aminomethyl-, Dimethylaminomethyl-, Diethylaminomethyl-, Pyrrolidinomethyl-, Piperidinomethyl-, Hexamethyleniminomethyl-, 4-Phenyl-piperidino- oder 4-Benzyl-piperidinogruppe substituiert ist, bedeuten, und deren Salze.

6. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- 30 (a) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
 (b) 3-Z-(1-Phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
 (c) 3-Z-[1-(4-Brom-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
 (d) 3-Z-[1-(4-Dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
 (e) 3-Z-[1-(4-Pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
 35 (f) 3-Z-[1-(4-Piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon,
 (g) 3-Z-[1-(4-Hexamethyleniminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon-trifluor-acetat,
 (h) 3-Z-[1-(4-(4-Benzyl-piperidino)-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylen]-5-amido-2-indolinon
 und deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

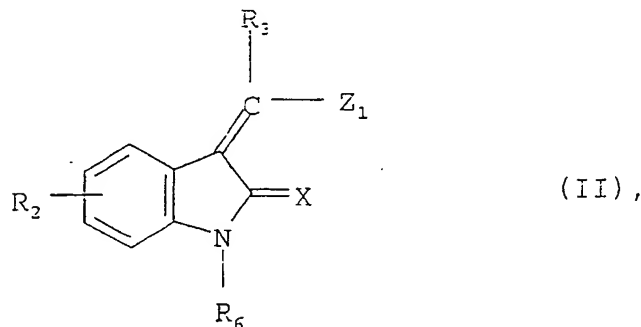
- 40 8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

- 45 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

- 50 a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 65 X, R_2 und R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind,

R_6 ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine Bindung an eine Festphase und

Z_1 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aralkoxygruppe bedeuten.

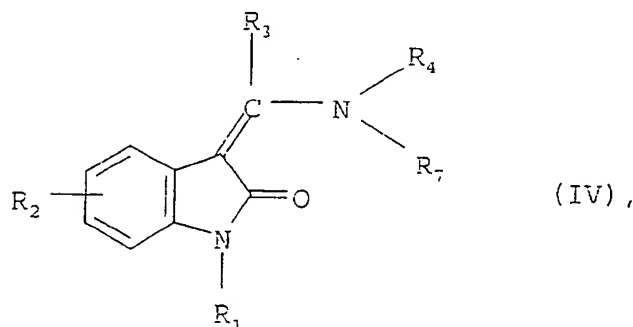
mit einem Amin der allgemeinen Formel



in der

R₄ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend ein verwendeter Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Aminomethylgruppe enthält und X ein Sauerstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₁ bis R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind und

R₇ mit der Maßgabe die für R₅ in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen aufweist, daß R₅ eine Cyano-Gruppe enthält, reduziert wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

- Leerseite -

S018-546a.603

Boehringer Ingelheim Pharma KG
D-55216 INGELHEIM

Case 5/1238-FL
Foreign filing text

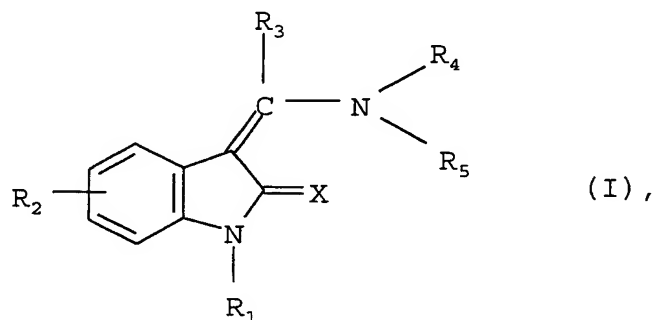
5

New substituted indolinones, the preparation thereof and
their use as pharmaceutical compositions

10

The present invention relates to new substituted
indolinones of general formula

15



20

the isomers thereof, the salts thereof, particularly the
physiologically acceptable salts thereof which have
valuable properties.

25

30

35

The above compounds of general formula I wherein R1
denotes a hydrogen atom or a prodrug group have valuable
pharmacological properties, particularly an inhibiting
effect on various kinases, especially complexes of CDKs
(CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6, CDK7, CDK8 and CDK9) with
their specific cyclines (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F,
G1, G2, H, I and K) and on viral cycline (cf. L. Mengtao
in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), and the other
compounds of the above general formula I wherein R1 does
not represent a hydrogen atom or a prodrug group are
valuable intermediate products for preparing the
abovementioned compounds.

Thus, the present invention relates to the above compounds of general formula I (the compounds wherein R₁ denotes a hydrogen atom or a prodrug group having valuable pharmacological properties), the pharmaceutical compositions containing the pharmacologically active compounds, their use and processes for preparing them.

In the above general formula I

10 X denotes an oxygen or sulphur atom,

R₁ denotes a hydrogen atom, a C₁₋₄-alkoxy-carbonyl or C₂₋₄-alkanoyl group,

15 R₂ denotes a carboxy-, C₁₋₄-alkoxy-carbonyl or aminocarbonyl group wherein the amino moiety may be substituted by one or two C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be identical or different,

20 R₃ denotes a phenyl or naphthyl group which may be substituted by fluorine, chlorine or bromine atoms, by C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoyl-amino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, 25 N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, C₁₋₃-alkylsulphonylamino, amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl, N-(C₂₋₄-alkanoyl)-amino-C₁₋₃-alkyl or N-(C₂₋₄-alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be identical or 30 different,

R₄ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₃-alkyl group and

35 R₅ denotes a hydrogen atom,
a C₁₋₅-alkyl group optionally substituted by a phenyl, carboxy or C₁₋₃-alkoxy-carbonyl group,

a C₃₋₇-cycloalkyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group,

5 an indanyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group,

10 a 5-membered heteroaryl group which contains an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group, an oxygen or sulphur atom or an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group and an oxygen, sulphur or nitrogen atom or two nitrogen atoms or a 6-membered heteroaryl group which contains 1 to 3 nitrogen atoms, whilst additionally a 1,3-butadienylene bridge may be attached via two adjacent carbon atoms or via one carbon atom and an adjacent imino group of the abovementioned 5- and 6-membered heteroaryl groups and the carbon skeleton of the abovementioned mono- and bicyclic rings may be mono or disubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by C₁₋₅-alkyl or cyano groups and the substituents may be identical or different,

20 a pyrrolidinyl or piperidinyl group linked via a carbon atom, which may be substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group,

25 a phenyl group optionally disubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by C₁₋₅-alkyl, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminosulphonyl, nitro or cyano groups, whilst the substituents may be identical or different,

30 a phenyl, pyridyl, pyrimidyl or thienyl group each of which is substituted by a trifluoromethoxy group,

35 by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, by a C₁₋₃-alkoxy group which may be substituted in the 2- or 3- position by an amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)amino, phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-

C₁₋₃-alkylamino, pyrrolidino or piperidino group,

by a phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl group which may be mono- or disubstituted in the phenyl nucleus by a trifluoromethyl group, by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by C₁₋₅-alkyl or C₁₋₃-alkoxy groups, whilst the substituents may be identical or different, and additionally may be replaced at the amine nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group wherein the hydrogen atoms from position 2 may be wholly or partially replaced by fluorine atoms,

by a C₁₋₅-alkyl, phenyl, imidazolyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkoxy, phenyl-C₁₋₃-alkoxy, carboxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylamino-carbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, piperazinocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl, nitro, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, C₂₋₄-alkanoyl-amino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, benzoylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-benzoylamino group,

by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino group which is additionally substituted in the alkyl moiety by a carboxy or C₁₋₃-alkoxycarbonyl group,

by a C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group wherein an alkyl moiety is additionally substituted by a di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylsulphonylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-phenylsulphonylamino group wherein the alkyl moiety may additionally be substituted by a cyano, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, piperidinocarbonyl or 2-[di-(C₁₋₃-alkylamino)]-ethylaminocarbonyl group,

a phenyl or thienyl group substituted by a C₁₋₃-alkyl group wherein the alkyl moiety is substituted by a hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, amino, C₁₋₅-alkylamino, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, pyrrolidino, dehydropyrrolidino, piperidino, dehydropiperidino, 3-hydroxypiperidino, 4-hydroxypiperidino, hexamethyleneimino, morpholino, thiomorpholino, piperazino, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino, 4-phenyl-piperazino, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazino, 4-benzoyl-piperazino or imidazolyl group,

whilst the abovementioned saturated cycloalkyleneimino rings, C₁₋₅-alkylamino or di-(C₁₋₅-alkyl)-amino groups may additionally be substituted by one or two C₁₋₅-alkyl groups, by a C₃₋₇-cycloalkyl, hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group, by a phenyl-C₁₋₃-alkyl or phenyl group optionally mono- or disubstituted in the phenyl nucleus by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or by C₁₋₃-alkyl or cyano groups, whilst the substituents may be identical or different,

or a methylene group adjacent to the nitrogen atom in the abovementioned cycloalkyleneimino rings may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group, and the abovementioned monosubstituted phenyl groups may additionally be substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl, amino, C₁₋₃-alkylamino or di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

a phenyl ring optionally substituted by one or two C₁₋₃-alkoxy groups may be fused to one of the abovementioned unsubstituted cycloalkyleneimino rings via two adjacent carbon atoms.

The carboxy groups mentioned in the definition of the groups above may also be replaced by a group which can be converted in vivo into a carboxy group and

the amino and imino groups mentioned in the definition of the groups above may also be replaced by a group which can be cleaved in vivo.

5 Moreover, the saturated alkyl and alkoxy moieties mentioned in the above definition containing more than 2 carbon atoms also include the branched isomers thereof, such as, for example, the isopropyl, tert.butyl, isobutyl group, etc.

10

Preferred compounds of general formula I are those wherein

X denotes an oxygen or sulphur atom,

15

R₁ denotes a hydrogen atom, a C₁₋₄-alkoxy-carbonyl or C₂₋₄-alkanoyl group,

20

R₂ denotes a carboxy-, C₁₋₄-alkoxy-carbonyl or aminocarbonyl group wherein the amino moiety may be substituted by one or two C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be identical or different,

25

R₃ denotes a phenyl or naphthyl group which may be substituted by fluorine, chlorine or bromine atoms, by C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoyl-amino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, C₁₋₃-alkylsulphonylamino, amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl, N-(C₂₋₄-alkanoyl)-amino-C₁₋₃-alkyl or N-(C₂₋₄-alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be identical or different,

30

35

R₄ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₃-alkyl group and

R₅ denotes a hydrogen atom,

a C₁₋₅-alkyl group optionally substituted by a phenyl, carboxy or C₁₋₃-alkoxy-carbonyl group,

5

a C₃₋₇-cycloalkyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group,

10

an indanyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group,

15

a 5-membered heteroaryl group which contains an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group, an oxygen or sulphur atom or an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group and an oxygen, sulphur or nitrogen atom or two nitrogen atoms or a 6-membered heteroaryl group which contains 1 to 3 nitrogen atoms, whilst additionally a 1,3-butadienylene bridge may be attached via two adjacent carbon atoms or via one carbon atom and an adjacent imino group of the abovementioned 5- and 6-membered heteroaryl groups and the carbon skeleton of the abovementioned mono- and bicyclic rings may be mono or disubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by C₁₋₅-alkyl or cyano groups and the substituents may be identical or different,

25

a pyrrolidinyll or piperidinyll group linked via a carbon atom, which may be substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group,

30

a phenyl group optionally mono- or disubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by C₁₋₅-alkyl or cyano groups, whilst the substituents may be identical or different,

35

a phenyl, pyridyl, pyrimidyl or thienyl group each of which is substituted by a C₃₋₇-cycloalkyl, C₁₋₃-alkoxy,

phenyl-C₁₋₃-alkoxy, carboxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, nitro, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-
5 (C₁₋₃-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoyl-amino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino group, by a C₁₋₃-alkylaminocarbonyl group wherein the alkyl moiety additionally substituted by a di-
10 (C₁₋₃-alkyl)-amino group, or by a N-(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylsulphonylamino group wherein the alkyl moiety may additionally be substituted by a cyano, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, C₁₋₃-alkylamino or di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group,

15 a phenyl or thienyl group substituted by a C₁₋₃-alkyl group wherein the alkyl moiety is substituted by a hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, amino, C₁₋₅-alkylamino, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, pyrrolidino, piperidino,
20 hexamethyleneimino, morpholino, piperazino, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazino, 4-benzoyl-piperazino or imidazolyl group, whilst the abovementioned cycloalkyleneimino rings, C₁₋₅-alkylamino or di-(C₁₋₅-alkyl)-amino groups may additionally be
25 substituted by a C₁₋₅-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group, by a phenyl-C₁₋₃-alkyl or phenyl group optionally mono or disubstituted in the phenyl nucleus by fluorine,
30 chlorine, bromine or iodine atoms or by C₁₋₃-alkyl or cyano groups, whilst the substituents may be identical or different, or a methylene group adjacent to the nitrogen atom in the abovementioned cycloalkyleneimino rings may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group,
35 and the abovementioned monosubstituted phenyl group may additionally be substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl group,

particularly those compounds of general formula I
wherein

X denotes an oxygen atom,

5

R₁ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₄-alkoxycarbonyl group,

R₂ denotes a carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl or aminocarbonyl
group wherein the amino moiety may be substituted by one
10 or two C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be
identical or different,

R₃ denotes a phenyl group optionally substituted by a
fluorine, chlorine or bromine atom, by a methyl, cyano
15 or aminomethyl group,

R₄ denotes a hydrogen atom or a methyl group and

R₅ denotes a hydrogen atom,

20

a C₁₋₅-alkyl group optionally substituted by a carboxy or
C₁₋₃-alkoxycarbonyl group, or a benzyl group,

a C₃₋₇-cycloalkyl group optionally substituted by a
25 methyl group,

an indanyl, pyridyl, oxazolyl, thiazolyl or imidazolyl
group optionally substituted by a methyl group, to which
a phenyl ring may additionally be fused via two adjacent
30 carbon atoms,

a methylphenyl group optionally substituted by a
fluorine, chlorine or bromine atom, or by a methoxy,
carboxy, C₁₋₃-alkyloxycarbonyl, nitro or aminosulphonyl
35 group, or a dimethoxyphenyl group,

a pyrrolidinyl or piperidinyl group linked via a carbon atom, which may be substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group,

5 a phenyl group which is substituted

by a trifluoromethoxy group, by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

by a C₁₋₃-alkoxy group which may be substituted in the 2- or 3- position by an amino, C₁₋₃-alkylamino, di-
10 (C₁₋₃-alkyl)amino, phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, pyrrolidino or piperidino group, by a phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl group which may be [substituted] in the phenyl nucleus by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, by a C₁₋₅-alkyl, C₁₋₃-
15 alkoxy or trifluoromethyl group and additionally at the amine nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group wherein the hydrogen atoms from position 2 may be wholly or partially replaced by fluorine atoms,

by a C₁₋₅-alkyl, phenyl, imidazolyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkoxy, phenyl-C₁₋₃-alkoxy, carboxy-
20 C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylamino-carbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-C₁₋₃-
25 alkylaminocarbonyl, piperazinocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl, nitro, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, C₂₋₄-alkanoyl-amino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, benzoylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-benzoylamino group,
30 by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino group which is additionally substituted in the alkyl moiety by a carboxy or C₁₋₃-alkoxycarbonyl group,

by a C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group wherein an alkyl moiety is
35 additionally substituted by a di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylsulphonylamino or

N-(C₁₋₃-alkyl)-phenylsulphonylamino group wherein the alkyl moiety may additionally be substituted by a cyano, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, piperidinocarbonyl or 2-[di-(C₁₋₃-alkylamino)]-ethylaminocarbonyl group,

a phenyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group wherein the alkyl moiety is substituted by a hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, amino, C₁₋₅-alkylamino, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, pyrrolidino, dehydropyrrolidino, piperidino, dehydropiperidino, 3-hydroxypiperidino, 4-hydroxypiperidino, hexamethyleneimino, morpholino, thiomorpholino, piperazino, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino, 4-phenyl-piperazino, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazino, 4-benzoyl-piperazino or imidazolyl group,

whilst the abovementioned saturated cycloalkyleneimino rings, C₁₋₅-alkylamino or di-(C₁₋₅-alkyl)-amino groups may additionally be substituted by one or two C₁₋₅-alkyl groups, by a C₃₋₇-cycloalkyl, hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group, by a phenyl-C₁₋₃-alkyl or phenyl group optionally mono- or disubstituted in the phenyl nucleus by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or by C₁₋₃-alkyl or cyano groups, whilst the substituents may be identical or different,

or a methylene group adjacent to the nitrogen atom in the abovementioned cycloalkyleneimino rings may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group, and the abovementioned monosubstituted phenyl groups may additionally be substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl, amino, C₁₋₃-alkylamino or di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

a phenyl ring optionally substituted by one or two C₁₋₃-alkoxy groups may be fused to one of the above-mentioned unsubstituted cycloalkyleneimino rings via two adjacent carbon atoms,
5 the isomers and salts thereof.

Particularly preferred compounds of the above general formula I are those wherein

10 X denotes an oxygen atom,

R₁ denotes a hydrogen atom,

15 R₂ denotes a carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl or aminocarbonyl group wherein the amino moiety may be substituted by one or two C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be identical or different,

20 R₃ denotes a phenyl group optionally substituted by a methyl group,

R₄ denotes a hydrogen atom or a methyl group and

25 R₅ denotes a hydrogen atom,

a C₁₋₃-alkyl group, a benzyl group or a methyl or ethyl group substituted by a carboxy or C₁₋₃-alkoxycarbonyl group,

30 a C₃₋₇-cycloalkyl group optionally substituted by a methyl group,

35 an indanyl, pyridyl, oxazolyl, thiazolyl or imidazolyl group optionally substituted by a methyl group, to which a phenyl ring may additionally be fused via two adjacent carbon atoms,

a methylphenyl group optionally substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, or by a methoxy, carboxy, C₁₋₃-alkyloxycarbonyl, nitro or aminosulphonyl group, or a dimethoxyphenyl group,

5

a 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl group which may be substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group,

a phenyl group which is substituted

10 by a trifluoromethoxy, benzyloxy, cyano or nitro group, by a fluorine, chlorine or bromine atom,

by a C₁₋₃-alkoxy group, whilst the ethoxy and n-propoxy groups may each be terminally substituted by a dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-methylamino, N-benzyl-methylamino or piperidino group,

15

by a phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl group which may be substituted in the phenyl nucleus by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, by a methyl, methoxy or trifluoromethyl group and additionally at the amine nitrogen atom by a C₁₋₅-alkyl or 2,2,2-trifluoroethyl group,

20

by a C₁₋₄-alkyl, phenyl, imidazolyl, cyclohexyl, methoxymethyl, carboxymethyl, C₁₋₃-alkoxycarbonyl-methyl, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl,

25 C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, piperazinocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, C₂₋₄-alkanoyl-amino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, benzoylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-benzoylamino group,

30

by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino group which is additionally substituted in the alkyl moiety by a carboxy or C₁₋₃-alkoxycarbonyl group,

35

by a C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group wherein an alkyl moiety is additionally substituted by a di-(C₁₋₃-alkyl)-amino

group, or

by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylsulphonylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-phenylsulphonylamino group wherein the alkyl moiety may additionally be substituted by a cyano, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, piperidinocarbonyl or 2-[di-(C₁₋₃-alkylamino)]-ethylaminocarbonyl group,

a phenyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group wherein the alkyl moiety is substituted by a hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, amino, C₁₋₅-alkylamino, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, pyrrolidino, dehydropyrrolidino, piperidino, dehydropiperidino, 4-hydroxypiperidino, hexamethyleneimino, morpholino, thiomorpholino, piperazino, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino, 4-phenyl-piperazino, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazino, 4-benzoyl-piperazino or imidazolyl group,

whilst the abovementioned saturated cycloalkyleneimino rings may additionally be substituted by a phenyl group or by one or two methyl groups,

the abovementioned C₁₋₅-alkylamino and di-(C₁₋₅-alkyl)-amino groups may additionally be substituted by one or two C₁₋₃-alkyl groups, by a cyclohexyl, hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group, by a phenyl-C₁₋₃-alkyl or phenyl group optionally substituted in the phenyl nucleus by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom or by a methyl or cyano group,

or a methylene group adjacent to the nitrogen atom in the abovementioned cycloalkyleneimino rings may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group, and the abovementioned monosubstituted phenyl groups may additionally be substituted by a fluorine, chlorine or

bromine atom or by a methyl, amino, C₁₋₃-alkylamino or di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

5 a phenyl ring optionally substituted by one or two C₁₋₃-alkoxy groups may be fused to one of the abovementioned unsubstituted cycloalkyleneimino rings via two adjacent carbon atoms,

the isomers and salts thereof.

10 Most particularly preferred compounds of the above general formula I are those wherein

X denotes an oxygen atom,

15 R₁ denotes a hydrogen atom,

R₂ denotes a carboxy or aminocarbonyl group wherein the amino moiety may be substituted by one or two C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be identical or
20 different,

R₃ denotes a phenyl group optionally substituted by a methyl group,

25 R₄ denotes a hydrogen atom and

R₅ denotes a hydrogen atom,

30 a 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl group which may be substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group,

a phenyl group which is substituted by a C₁₋₃-alkoxy group, whilst the ethoxy and n-propoxy groups may each be terminally substituted by a
35 dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-methylamino, N-benzyl-methylamino or piperidino group, by a phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl group which may be

substituted in the phenyl nucleus by a fluorine,
chlorine, bromine or iodine atom, by a methyl, methoxy
or trifluoromethyl group and additionally at the amine
nitrogen atom by a C₁₋₅-alkyl or 2,2,2-trifluoroethyl
5 group,

a phenyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl
group wherein the alkyl moiety is substituted by a
hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, amino,
10 C₁₋₅-alkylamino, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoylamino,
N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, pyrrolidino,
dehydropyrrolidino, piperidino, dehydropiperidino, 4-
hydroxypiperidino, hexamethyleneimino, morpholino,
thiomorpholino, piperazino, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino, 4-
15 phenyl-piperazino, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazino,
4-benzoyl-piperazino or imidazolyl group,

whilst the abovementioned saturated
cycloalkyleneimino rings may additionally be substituted
by a phenyl group or by one or two methyl groups ,
20 the abovementioned C₁₋₅-alkylamino and di-(C₁₋₅-alkyl)-
amino groups may additionally be substituted by one or
two C₁₋₃-alkyl groups, by a cyclohexyl, hydroxy,
C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl,
C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl
25 group, by a phenyl-C₁₋₃-alkyl or phenyl group optionally
substituted in the phenyl nucleus by a fluorine,
chlorine, bromine or iodine atom or by a methyl or cyano
group,

or a methylene group adjacent to the nitrogen atom
30 in the abovementioned cycloalkyleneimino rings may be
replaced by a carbonyl or sulphonyl group, and the
abovementioned monosubstituted phenyl groups may
additionally be substituted by a fluorine, chlorine or
bromine atom or by a methyl, amino, C₁₋₃-alkylamino or
35 di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

a phenyl ring optionally substituted by one or two
C₁₋₃-alkoxy groups may be fused to one of the

abovementioned unsubstituted cycloalkyleneimino rings
via two adjacent carbon atoms,
the isomers and salts thereof.

5 Particularly preferred are the abovementioned compounds
wherein the group R_2 is in the 5-position, particularly
the following compounds:

10 (a) 3-Z-[1-(4-aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-
methylene]-5-amido-2-indolinone,

(b) 3-Z-(1-phenylamino)-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-
indolinone,

15 (c) 3-Z-[1-(4-bromophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-
amido-2-indolinone,

(d) 3-Z-[1-(4-dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-
phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

20 (e) 3-Z-[1-(4-pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-
methylene]-5-amido-2-indolinone,

(f) 3-Z-[1-(4-piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-
25 methylene]-5-amido-2-indolinone,

(g) 3-Z-[1-(4-hexamethyleneiminomethyl-phenylamino)-1-
phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

30 (h) 3-Z-[1-(4-(4-benzyl-piperidino)-methyl)-
phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(i) 3-Z-[1-(4-(N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-
phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

35 (j) 3-Z-[1-(4-(N-(phenyl-methyl)-aminomethyl)-
phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(k) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-benzyl-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(l) 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinone,

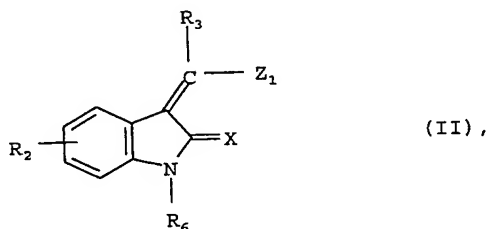
(m) 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinone,

(n) 3-Z-[1-(4-(3-diethylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

and the salts thereof.

According to the invention the new compounds are obtained for example using the following methods known in principle from the literature:

a. reacting a compound of general formula



wherein

X, R₂ and R₃ are as hereinbefore defined,
R₆ denotes a hydrogen atom, a protecting group for the nitrogen atom of the lactam group or a bond to a solid phase and

Z₁ denotes a halogen atom, a hydroxy, alkoxy or aralkoxy group, e.g. a chlorine or bromine atom, a methoxy, ethoxy or benzyloxy group,

with an amine of general formula



wherein

R_4 and R_5 are as hereinbefore defined,

and if necessary subsequently cleaving any protecting group used for the nitrogen atom of the lactam group, or
5 cleaving from a solid phase.

A suitable protecting group for the nitrogen atom of the lactam group might be for example an acetyl, benzoyl, ethoxycarbonyl, tert.butyloxycarbonyl or
10 benzyloxycarbonyl group and

a suitable solid phase might be a Rink or Sieber resin.

The reaction is conveniently carried out in a solvent
15 such as dimethylformamide, toluene, acetonitrile, tetrahydrofuran, dimethylsulphoxide, methylene chloride or mixtures thereof, optionally in the presence of an inert base such as triethylamine, N-ethyl-diisopropylamine or sodium hydrogen carbonate at
20 temperatures between 20 and 175°C, whilst any protecting group used can be cleaved simultaneously by transamidation.

If Z_1 in a compound of general formula II denotes a
25 halogen atom, the reaction is preferably carried out in the presence of an inert base at temperatures between 20 and 120°C.

If Z_1 in a compound of general formula II denotes a
30 hydroxy, alkoxy or aralkoxy group, the reaction is preferably carried out at temperatures between 20 and 200°C.

If any protecting group used subsequently has to be
35 cleaved, this is conveniently carried out either hydrolytically in an aqueous or alcoholic solvent, e.g. in methanol/water, ethanol/water, isopropanol/water,

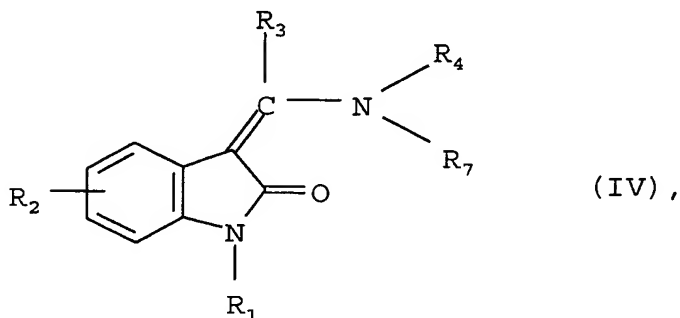
tetrahydrofuran/water, dioxane/water,
dimethylformamide/water, methanol or ethanol in the
presence of an alkali metal base such as lithium
hydroxide, sodium hydroxide or potassium hydroxide at
5 temperatures between 0 and 100°C, preferably at
temperatures between 10 and 50°C,

or advantageously by transamidation with a primary or
secondary organic base such as ammonia, methylamine,
10 butylamine, dimethylamine or piperidine in a solvent
such as methanol, ethanol, dimethylformamide and
mixtures thereof or in an excess of the amine used at
temperatures between 0 and 100°C, preferably at
temperatures between 10 and 50°C.

15 Any solid phase used is preferably cleaved using
trifluoroacetic acid and water in the presence of a
dialkylsulphide such as dimethylsulphide at temperatures
between 0 and 35°C, preferably at ambient temperature.

20 b. In order to prepare a compound of general formula I
which contains an aminomethyl group and X denotes an
oxygen atom:

25 Reduction of a compound of general formula



wherein

35 R₁ to R₄ are as hereinbefore defined and
R₇ has the meanings given for R₅ hereinbefore with the
proviso that R₅ contains a cyano group.

The reduction is preferably carried out by catalytic hydrogenation with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal or platinum in a solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylformamide/acetone or glacial acetic acid optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature, and at a hydrogen pressure from 1 to 7 bar, but preferably from 3 to 5 bar.

If according to the invention a compound of general formula I is obtained which contains an alkoxycarbonyl group, this can be converted by hydrolysis into a corresponding carboxy compound, or

If a compound of general formula I is obtained which contains an amino or alkylamino group, this may be converted by alkylation or reductive alkylation into a corresponding alkylamino or dialkylamino compound, or

If a compound of general formula I is obtained which contains an amino or alkylamino group, this may be converted by acylation into a corresponding acyl compound, or

If a compound of general formula I is obtained which contains a carboxy group, this can be converted by esterification or amidation into a corresponding ester or aminocarbonyl compound.

The subsequent hydrolysis is preferably carried out in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide

or potassium hydroxide at temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.

5 The subsequent reductive alkylation is preferably carried out in a suitable solvent such as methanol, methanol/water, methanol/water/ammonia, ethanol, ether, tetrahydrofuran, dioxane or dimethylformamide optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid in the presence of catalytically activated hydrogen, 10 e.g. hydrogen in the presence of Raney nickel, platinum or palladium/charcoal, or in the presence of a metal hydride such as sodium borohydride, lithium borohydride or lithium aluminium hydride at temperatures between 0 and 100°C, preferably at temperatures between 20 and 15 80°C.

The subsequent alkylation is carried out with an alkylating agent such as an alkyl halide or dialkyl sulphate such as methyl iodide, dimethylsulphate or 20 propylbromide preferably in a solvent such as methanol, ethanol, methylene chloride, tetrahydrofuran, toluene, dioxane, dimethylsulphoxide or dimethylformamide optionally in the presence of an inorganic or a tertiary organic base such as triethylamine, N-ethyl- 25 diisopropylamine or dimethylaminopyridine, preferably at temperatures between 20°C and the boiling temperature of the solvent used.

30 The subsequent acylation is preferably carried out in a solvent such as methylene chloride, diethylether, tetrahydrofuran, toluene, dioxane, acetonitrile, dimethylsulphoxide or dimethylformamide, optionally in the presence of an inorganic or a tertiary organic base, preferably at temperatures between 20°C and the boiling 35 temperature of the solvent used. The acylation with a corresponding acid is preferably carried out in the presence of a dehydrating agent, e.g. in the presence of

isobutyl chloroformate, tetraethyl orthocarbonate,
trimethyl orthoacetate, 2,2-dimethoxypropane,
tetramethoxysilane, thionylchloride,
trimethylchlorosilane, phosphorus trichloride,
5 phosphorus pentoxide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide,
N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide/N-hydroxysuccinimide,
N,N'-dicyclohexylcarbodiimide/1-hydroxy-benzotriazole,
2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-
tetrafluoroborate, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
10 tetramethyluronium-tetrafluoroborate/1-hydroxy-
benzotriazole, N,N'-carbonyldiimidazole or
triphenylphosphine/carbon tetrachloride, and optionally
with the addition of a base such as pyridine,
4-dimethylamino-pyridine, N-methyl-morpholine or
15 triethylamine, conveniently at temperatures between 0
and 150°C, preferably at temperatures between 0 and
100°C, and the acylation with a corresponding reactive
compound such as an anhydride, ester, imidazolidine or
halide thereof is optionally carried out in the presence
20 of a tertiary organic base such as triethylamine, N-
ethyl-diisopropylamine or N-methyl-morpholine at
temperatures between 0 and 150°C, preferably at
temperatures between 50 and 100°C.

25 The subsequent esterification or amidation is
conveniently carried out by reacting a corresponding
reactive carboxylic acid derivative with a corresponding
alcohol or amine as described hereinbefore.

30 In the reactions described hereinbefore, any reactive
groups present such as carboxy, amino, alkylamino or
imino groups may be protected during the reaction by
conventional protecting groups which are cleaved again
after the reaction.

35

For example, a protecting group for a carboxyl group may
be a trimethylsilyl, methyl, ethyl, tert.butyl, benzyl

or tetrahydropyranyl group and

protecting groups for an amino, alkylamino or imino
group may be an acetyl, trifluoroacetyl, benzoyl,
5 ethoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl,
benzyl, methoxybenzyl or 2,4-dimethoxybenzyl group and
additionally, for the amino group, a phthalyl group.

Any protecting group used is optionally subsequently
10 cleaved for example by hydrolysis in an aqueous solvent,
e.g. in water, isopropanol/water, acetic acid/water,
tetrahydrofuran/water or dioxane/water, in the presence
of an acid such as trifluoroacetic acid, hydrochloric
acid or sulphuric acid or in the presence of an alkali
15 metal base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide
or potassium hydroxide, at temperatures between 0 and
100°C, preferably at temperatures between 10 and 50°C.

However, a benzyl, methoxybenzyl or benzyloxycarbonyl
20 group is cleaved, for example, hydrogenolytically, e.g.
with hydrogen in the presence of a catalyst such as
palladium/charcoal in a solvent such as methanol,
ethanol, ethyl acetate, dimethylformamide,
dimethylformamide/acetone or glacial acetic acid,
25 optionally with the addition of an acid such as
hydrochloric acid or glacial acetic acid at temperatures
between 0 and 50°C, but preferably at ambient
temperature, and at a hydrogen pressure of 1 to 7 bar,
but preferably 3 to 5 bar.

30

A methoxybenzyl group may also be cleaved in the
presence of an oxidising agent such as
cerium(IV) ammonium nitrate in a solvent such as
methylene chloride, acetonitrile or acetonitrile/water
35 at temperatures of between 0 and 50°C, but preferably at
ambient temperature.

A 2,4-dimethoxybenzyl group, however, is preferably cleaved in trifluoroacetic acid in the presence of anisol.

5 A tert.butyl or tert.butyloxycarbonyl group is preferably cleaved by treating with an acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid, optionally using a solvent such as methylene chloride, dioxan, ethyl acetate or ether.

10

A phthalyl group is preferably cleaved in the presence of hydrazine or a primary amine such as methylamine, ethylamine or n-butylamine in a solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, toluene/water or dioxan
15 at temperatures between 20 and 50°C.

Moreover, chiral compounds of general formula I obtained may be resolved into their enantiomers and/or diastereomers.

20

Thus, for example, the compounds of general formula I obtained which occur as racemates may be separated by methods known per se (cf. Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley
25 Interscience, 1971) into their optical antipodes and compounds of general formula I with at least 2 asymmetric carbon atoms may be resolved into their diastereomers on the basis of their physical-chemical differences using methods known per se, e.g. by
30 chromatography and/or fractional crystallisation, and, if these compounds are obtained in racemic form, they may subsequently be resolved into the enantiomers as mentioned above.

35 The enantiomers are preferably separated by column separation on chiral phases or by recrystallisation from an optically active solvent or by reacting with an

optically active substance which forms salts or derivatives such as e.g. esters or amides with the racemic compound, particularly acids and the activated derivatives or alcohols thereof, and separating the diastereomeric mixture of salts or derivatives thus obtained, e.g. on the basis of their differences in solubility, whilst the free antipodes may be released from the pure diastereomeric salts or derivatives by the action of suitable agents. Optically active acids in common use are e.g. the D- and L-forms of tartaric acid or dibenzoyltartaric acid, di-o-tolyltartaric acid, malic acid, mandelic acid, camphorsulphonic acid, glutamic acid, N-acetylglutamic acid, aspartic acid, N-acetylaspartic acid or quinic acid. An optically active alcohol may be for example (+) or (-)-menthol and an optically active acyl group in amides, for example, may be a (+)-or (-)-menthyloxycarbonyl group.

Furthermore, the compounds of formula I obtained may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids. Acids which may be used for this purpose include for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid, maleic acid or methanesulphonic acid.

Moreover, if the new compounds of formula I thus obtained contain a carboxy group, they may subsequently, if desired, be converted into the salts thereof with inorganic or organic bases, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable salts thereof. Suitable bases for this purpose include for example sodium hydroxide, potassium hydroxide, cyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine.

The compounds of general formulae I to VIII used as starting materials are known from the literature in some cases or may be obtained by methods known from the literature or are described in the Examples.

5

As already mentioned, the new compounds of general formula I wherein R1 represents a hydrogen atom or a prodrug group have valuable pharmacological properties, particularly inhibitory effects on various kinases and cycline/CDK-complexes, on the proliferation of cultivated human tumour cells and, when administered orally, on the growth of tumours in nude mice infected with human tumour cells.

10
15 For example, the compounds listed in Table 1 were tested for their biological properties as follows:

Test 1

20 Inhibition of cycline/CDK enzyme, in vitro activity

High FiveTM insect cells (BTI-TN-5B₁₋₄) which had been infected with a high titre of recombinant baculovirus were used to produce active human cycline/CDK holoenzymes. By using a baculovirus vector which contained two promoters (polyhedrin enhancer promoter, P10 enhancer promoter), GST-tagged cyclines (e.g. cycline D1 or cycline D3) with the corresponding His6-tagged CDK subunit (e.g. for CDK4 or CDK6) were expressed in the same cell. The active holoenzyme was isolated by affinity chromatography on glutathione sepharose. Recombinant GST-tagged pRB (aa 379-928) was produced in E. coli and purified by affinity chromatography on glutathione sepharose.

35

The substrates used for the kinase assays depended on the specific kinases. Histone H1 (Sigma) was used as

the substrate for cycline E/CDK2, cycline A/CDK2,
cycline B/CDK1 and for v-cycline/CDK6. GST-tagged pRB
(aa 379-928) was used as substrate for cycline D1/CDK4,
cycline D3/CDK4, cycline D1/CDK6 and for cycline
5 D3/CDK6.

Lysates of the insect cells infected with recombinant
baculovirus or recombinant kinases (obtained from the
lysates by purification) were incubated together with
10 radiolabelled ATP in the presence of a suitable
substrate with various concentrations of the inhibitor
in a 1% DMSO solution (dimethyl sulphoxide) for 45
minutes at 30°C. The substrate proteins with associated
radioactivity were precipitated with 5% TCA
15 (trichloroacetic acid) in water-repellent PVDF multi-
well microtitre plates (Millipore) or with 0.5%
phosphoric acid solution on Whatman P81 filters. After
the addition of scintillation liquid the radioactivity
was measured in a Wallace 1450 Microbeta Liquid
20 Scintillation Counter. For each concentration of the
substance double measurements were carried out; IC50
values were calculated for the enzyme inhibition.

Test 2

25

Inhibition of the proliferation of cultivation human tumour cells

Cells of the Leimyosarcoma tumour cell line SK-UT-1B
30 (obtained from the American Type Culture Collection
(ATCC)) were cultivated in Minimum Essential Medium with
non-essential amino acids (Gibco), supplemented with
sodium pyruvate (1 mmol), glutamine (2 mmol) and 10%
foetal calf serum (Gibco) and harvested during the log-
35 growth phase. Then the SK-UT-1B cells were added to
Cytostar® multi-well plates (Amersham) at a density of
4000 cells per well and incubated overnight in an

incubator. Various concentrations of the compounds (dissolved in DMSO; final concentration: <1%) were added to the cells. After 48 hours' incubation ¹⁴C-thymidine (Amersham) was added to each well and incubation was continued for a further 24 hours. The quantity of ¹⁴C-thymidine incorporated into the tumour cells in the presence of the inhibitor and representing the number of cells in the S phase was measured in a Wallace 1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter. IC₅₀ values for the inhibition of proliferation (= inhibition of incorporated ¹⁴C-thymidine) were calculated, correcting for the background radiation. All the measurements were done twice.

Test 3

In vivo effects on tumour-bearing nude mice

106 cells [SK-UT-1B, or non-small cell lung tumour NCI-H460 (obtained from ATCC)] in a volume of 0.1 ml were injected subcutaneously into male and/or female nude mice (NMRI nu/nu; 25-35g; N = 10-20); alternatively, small fragments of SK-UT-1B or NCI-H460 cell clumps were implanted subcutaneously. One to three weeks after the injection or implantation a kinase inhibitor was administered daily by oral route for a period of 2 to 4 weeks (by oesophageal tube). The size of the tumour was measured three times a week using a digital sliding gauge. The effect of a kinase inhibitor on the tumour growth was determined as a percentage inhibition compared with a control group treated with placebo.

Table 2 which follows contains the results obtained in in vitro test 2:

5

10

15

Compound (Example no.)	Inhibition of SKUT-1B- proliferation IC ₅₀ [μm]
4 (2)	0.17
4 (14)	0.18
4 (62)	0.05
4 (53)	0.01
4 (54)	0.03
4 (60)	0.03
4 (120)	0.04
4 (122)	0.04
4 (94)	0.03
3 (3)	0.01
3 (7)	0.01
4 (129)	0.04

20

In view of their biological properties, the new compounds of general formula I, their isomers and physiologically acceptable salts are suitable for the treatment of diseases characterised by excessive or abnormal cell proliferation.

25

30

Such diseases include (with no claim to completeness): viral infections (e.g. HIV and Kaposi's sarcoma); inflammation and autoimmune diseases (e.g. colitis, arthritis, Alzheimer's disease, glomerulonephritis and wound healing); bacterial, fungal and/or parasitic infections; leukaemias, lymphoma and solid tumours; skin diseases (e.g. psoriasis); bone diseases; cardiovascular diseases (e.g. restenosis and hypertrophy). They are also useful for protecting proliferating cells (e.g. hair, intestinal, blood and progenitor cells) against DNA damage caused by radiation, UV treatment and/or

cytostatic treatment.

5 The new compounds may be used for the short-term or long-term treatment of the abovementioned diseases, optionally in conjunction with other state-of-the-art compounds such as other cytostatics.

10 The dosage required to achieve such an effect is appropriately 0.1 to 30 mg/kg, preferably 0.3 to 10 mg/kg by intravenous route, and 0.1 to 100 mg/kg, preferably 0.3 to 30 mg/kg by oral route, in each case administered 1 to 4 times a day. For this purpose, the compounds of formula I prepared according to the invention may be formulated, optionally together with other active
15 substances, with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol,
20 water/polyethyleneglycol, propyleneglycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules, powders, suspensions or suppositories.

25 The Examples which follow are intended to illustrate the invention:

Example I

Methyl 1-acetyl-2-indolinone-5-carboxylate

5 10.5 g of methyl 2-indolinone-5-carboxylate (prepared analogously to Ogawa et al. Chem.Pharm.Bull 36, 2253-2258 (1988)) are stirred in 30 ml of acetic anhydride for 4 hours at 140°C. Then it is allowed to cool, poured onto ice water and the precipitate is suction filtered. The
10 product is again washed with water, then taken up in methylene chloride, dried over sodium sulphate and concentrated by evaporation.
Yield: 11 g (86 % of theory),
Rf value: 0.63 (silica gel; methylene chloride/methanol =
15 50:1)

Example II

20 Methyl 1-acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-methylene)-2-indolinone-5-carboxylate

25 11 g of methyl 1-acetyl-2-indolinone-5-carboxylate are stirred into 110 ml of acetic anhydride and 30 ml of triethyl orthobenzoate for 2 hours at 100°C. Then the mixture is concentrated by rotary evaporation, the residue is washed with ether and suction filtered.
Yield: 11.5 g (67 % of theory),
Rf value: 0.55 (silica gel, methylene chloride/petroleum
30 ether/ethyl acetate = 4:5:1)

Example III

35 28.0 g of Rink resin (MBHA resin, Messrs Novobiochem) are allowed to swell in 330 ml of dimethylformamide. Then 330 ml of 30 % piperidine in dimethylformamide are added and the mixture is shaken for 7 minutes in order to

cleave the Fmoc protecting group. The resin is then washed several times with dimethylformamide. Finally, 7.3 g of 2-indolinone-5-carboxylic acid, 5.6 g of hydroxybenzotriazole, 13.3 g of O-(benzotriazol-1-yl)-
5 N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborate and 5.7 ml of N-ethyl-diisopropylamine in 300 ml of dimethylformamide are added and the mixture is shaken for 1 hour. The solution is then suction filtered and the resin is washed five times with 300 ml of
10 dimethylformamide and three times with 300 ml of methylene chloride. To dry the resin, nitrogen is blown through it.

Yield: 28 g of charged resin

15 Example IV

5 g of the charged resin prepared according to Example III are stirred with 15 ml of acetic anhydride at 80°C for 1 hour. Then 15 ml of triethyl orthobenzoate are
20 added and the resulting mixture is shaken for a further 3 hours at 110°C. The resin is then suction filtered and washed with dimethylformamide, methanol and finally with methylene chloride.

Yield: 7 g of moist resin

25

Example V

4-(Ethylamino-methyl)-nitrobenzene

30 6 g of 4-nitrobenzylbromide are dissolved in 25 ml of ethanol, mixed with 25 ml of 10% ethanolic ethylamine solution and refluxed for 2 hours. Then the solution is evaporated down, the residue is taken up in methylene chloride and washed with dilute sodium hydroxide
35 solution. Finally, the organic phase is evaporated down.
Yield: 2.3 g (46 % of theory),

Rf value: 0.2 (silica gel; methylene chloride/methanol =

9:1)

The following are prepared analogously:

5 4-[N-(4-chlorophenyl-methyl)-amino-methyl]-nitrobenzene

4-(N-cyclohexyl-amino-methyl)-nitrobenzene

4-(N-isopropyl-amino-methyl)-nitrobenzene

10

4-(N-butyl-amino-methyl)-nitrobenzene

4-(N-methoxycarbonyl-methyl-amino-methyl)-nitrobenzene

15

4-(N-(phenyl-methyl)-amino-methyl)-nitrobenzene

4-(pyrrolidino-methyl)-nitrobenzene

4-(morpholino-methyl)-nitrobenzene

20

4-(piperidino-methyl)-nitrobenzene

4-(hexamethyleneimino)-nitrobenzene

25

4-(4-hydroxy-piperidino-methyl)-nitrobenzene

4-(4-methyl-piperidino-methyl)-nitrobenzene

4-(4-ethyl-piperidino-methyl)-nitrobenzene

30

4-(4-isopropyl-piperidino-methyl)-nitrobenzene

4-(4-phenyl-piperidino-methyl)-nitrobenzene

35

4-(4-benzyl-piperidino-methyl)-nitrobenzene

4-(4-ethoxycarbonyl-piperidino-methyl)-nitrobenzene

- 4-(dimethylamino-methyl)-nitrobenzene
- 4-(dipropylamino-methyl)-nitrobenzene
- 5 4-(4-tert.butyloxycarbonyl-piperazino-methyl)-
nitrobenzene
- 3-(dimethylamino-methyl)-nitrobenzene
- 10 4-(2-diethylamino-ethyl)-nitrobenzene
- 4-(2-morpholinyl-ethyl)-nitrobenzene
- 4-(2-pyrrolidinyl-ethyl)-nitrobenzene
- 15 4-(2-piperidinyl-ethyl)-nitrobenzene
- 4-(N-ethyl-N-benzyl-amino-methyl)-nitrobenzene
- 20 4-(N-propyl-N-benzyl-amino-methyl)-nitrobenzene
- 4-[N-methyl-N-(4-chlorophenylmethyl)-amino-methyl]-
nitrobenzene
- 25 4-[N-methyl-N-(4-bromophenylmethyl)-amino-methyl]-
nitrobenzene
- 4-[N-methyl-N-(3-chlorophenylmethyl)-amino-methyl]-
nitrobenzene
- 30 4-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxyphenylmethyl)-amino-methyl]-
nitrobenzene
- 4-[N-methyl-N-(4-methoxyphenylmethyl)-amino-methyl]-
35 nitrobenzene

4-[N-2,2,2-trifluoroethyl-N-(phenylmethyl)-amino-methyl]-
nitrobenzene

5 4-[N-2,2,2-trifluoroethyl-N-(4-chlorophenylmethyl)-amino-
methyl]-nitrobenzene

Example VI

10 4-(N-ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-
nitrobenzene

2.2 g of 4-(ethylamino-methyl)-nitrobenzene are dissolved
in 50 ml of ethyl acetate and stirred with 2.6 g of di-
tert-butyl-dicarbonate for 30 minutes at ambient
15 temperature. Then the solution is washed with water and
concentrated by evaporation.

Yield: 3.4 g,

R_f value: 0.9 (silica gel, methylene chloride/methanol =
9:1)

20

The following are prepared analogously:

4-[N-(4-chlorophenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-amino-
methyl]-nitrobenzene

25

4-(N-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-
nitrobenzene

30

4-(N-isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-
nitrobenzene

4-(N-butyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-
nitrobenzene

35

4-(N-methoxycarbonyl-methyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-
methyl)-nitrobenzene

4-(N-(phenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-nitrobenzene

Example VII

5

4-(N-ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-aniline

6.4 g of 4-(N-ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-nitrobenzene are dissolved in 60 ml of methanol and
10 hydrogenated with 1.5 g of Raney nickel at ambient temperature and hydrogenated under 3 bars of pressure. Then the catalyst is filtered off and the solution is evaporated down.

Yield: 4.78 g,

15 Rf value: 0.7 (silica gel, methylene chloride/methanol 50:1)

The following are prepared analogously:

20 4-[N-(4-chlorophenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl]-aniline

4-(N-cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-aniline

25

4-(N-isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-aniline

4-(N-butyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-aniline

30

4-(N-methoxycarbonyl-methyl-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-aniline

35

4-(N-(phenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl)-aniline

4-(pyrrolidino-methyl)-aniline

4-(morpholino-methyl)-aniline

4-(piperidino-methyl)-aniline

5 4-(hexamethyleneimino-methyl)-aniline

4-(4-hydroxy-piperidino-methyl)-aniline

10 4-(4-methyl-piperidino-methyl)-aniline

4-(4-ethyl-piperidino-methyl)-aniline

4-(4-isopropyl-piperidino-methyl)-aniline

15 4-(4-phenyl-piperidino-methyl)-aniline

4-(4-benzyl-piperidino-methyl)-aniline

20 4-(4-ethoxycarbonyl-piperidino-methyl)-aniline

4-(dimethylamino-methyl)-aniline

4-(dipropylamino-methyl)-aniline

25 4-(4-tert.butoxycarbonyl-piperazinyl-methyl)-aniline

3-(dimethylamino-methyl)-aniline

30 4-(2-diethylamino-ethyl)-aniline

4-(2-morpholinyl-ethyl)-aniline

4-(2-pyrrolidinyl-ethyl)-aniline

35 4-(2-piperidinyl-ethyl)-aniline

4-(N-ethyl-N-benzyl-amino-methyl)-aniline

4-(N-propyl-N-benzyl-amino-methyl)-aniline

4-[N-methyl-N-(4-chlorophenylmethyl)-amino-methyl]-
aniline

5

4-[N-methyl-N-(4-bromophenylmethyl)-amino-methyl]-aniline

4-[N-methyl-N-(3-chlorophenylmethyl)-amino-methyl]-
aniline

10

4-[N-methyl-N-(3,4-dimethoxyphenylmethyl)-amino-methyl]-
aniline

15

4-[N-methyl-N-(4-methoxyphenylmethyl)-amino-methyl]-
aniline

4-[N-2,2,2-trifluoroethyl-N-(phenylmethyl)-amino-methyl]-
aniline

20

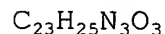
4-[N-2,2,2-trifluoroethyl-N-(4-chlorophenylmethyl)-amino-
methyl]-aniline

Preparation of the end products:

Example 1

5 methyl 3-Z-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-
methylene]-2-indolinone-5-carboxylate

11.5 g of methyl 1-acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenyl-
methylene)-2-indolinone-5-carboxylate are dissolved in
10 115 ml of methylene chloride and stirred with 10.8 g of
4-amino-N-methylpiperidine for 5 hours at ambient
temperature. Then 20 ml of methanolic ammonia are added
and the mixture is left to stand overnight. The solution
is evaporated down and the residue is washed with ether.
15 Yield: 11.9 g (97 % of theory),
Rf value: 0.20 (silica gel; methylene chloride/methanol =
9:1)



Mass spectrum: $m/z = 391$ (M^+)

20

The following are prepared analogously:

(1) methyl 3-Z-[1-(4-(piperidino-methyl)-phenylamino)-1-
phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylate Rf value:
25 0.4 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)
 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$
mass spectrum: $m/z = 467$ (M^+)

(2) methyl 3-Z-[1-(4-(N-phenylmethyl-N-methylamino-
30 methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-
carboxylate $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$
mass spectrum: $m/z = 503$ (M^+)

(3) methyl 3-Z-[1-(4-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-
35 1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylate $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$
mass spectrum: $m/z = 427$ (M^+)

(4) methyl 3-Z-[1-(3-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylate $C_{26}H_{25}N_3O_3$
mass spectrum: $m/z = 427$ (M^+)

- 5 (5) methyl 3-Z-[1-(4-chlorophenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylate
(6) methyl 3-Z-(1-phenylamino-1-phenyl-methylene)-2-indolinone-5-carboxylate

10 Example 2

3-Z-[1-(1-methyl-piperidine-4-yl-amino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid

- 15 11.9 g of methyl 3-Z-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylate are refluxed in 300 ml of methanol and 150 ml of 1N sodium hydroxide solution for 4 hours. Then the mixture is neutralised with 150 ml of 1N hydrochloric acid and
20 evaporated to dryness. The residue is washed with water several times and dried.
Yield: 86 % of theory,
Rf value: 0.17 (silica gel; methylene chloride/methanol = 4:1)
25 $C_{22}H_{23}N_3O_3$
Mass spectrum: $m/z = 377$ (M^+)

The following are prepared analogously:

- 30 (1) 3-Z-[1-(4-(piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid Rf value: 0.15 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)
 $C_{28}H_{27}N_3O_3$
mass spectrum: $m/z = 453$ (M^+)
35 (2) 3-Z-[1-(4-(N-phenylmethyl-N-methylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-

carboxylic acid

$C_{31}H_{27}N_3O_3$

mass spectrum: $m/z = 489$ (M^+)

5 (3) 3-Z-[1-(4-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid $C_{25}H_{23}N_3O_3$
mass spectrum: $m/z = 413$ (M^+)

10 (4) 3-Z-[1-(3-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid $C_{25}H_{23}N_3O_3$
mass spectrum: $m/z = 413$ (M^+)

15 (5) 3-Z-[1-(4-chlorophenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid

(6) 3-Z-[1-phenylamino-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid

Example 3

20

3-Z-[1-(1-methyl-piperidine-4-yl-amino)-1-phenyl-methylene]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinone

25

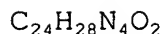
2 g of 3-Z-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid are refluxed with 5 ml of thionylchloride for 2 hours. Then the mixture is concentrated by rotary evaporation and the residue is washed with ether. 0.5 g of this acid chloride are taken up in 5 ml of methylene chloride without further purification and mixed with 0.5 ml of dimethylamine in 5 ml of methylene chloride and stirred overnight at ambient temperature. The product is chromatographed over a silica gel column with methylene chloride/methanol/ammonia (4:1:0.1).

30

35

Yield: 50 % of theory,

R_f value: 0.14 (silica gel: methylene chloride/methanol = 9:1)



Mass spectrum: $m/z = 404$ (M^+)

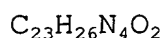
The following compounds are prepared analogously:

5

(1) 3-Z-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylene]-5-methylcarbamoyl-2-indolinone

Yield: 49 % of theory,

10 R_f value: 0.19 (silica gel; methylene chloride/methanol = 4:1)



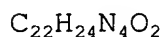
Mass spectrum: $m/z = 390$ (M^+)

15

(2) 3-Z-[1-(1-methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylene]-5-carbamoyl-2-indolinone

Yield: 58 % of theory,

R_f value: 0.15 (silica gel; methylene chloride/methanol = 4:1)



20

Mass spectrum: $m/z = 376$ (M^+)

25

(3) 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinone Prepared from 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid and

30

dimethylamine or 0.64 g of Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid, 0.34 g of dimethylamine hydrochloride, 0.9 g of O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborate), 0.4 g of 1-hydroxy-1H-benzotriazole and 2.9 g of diisopropylethylamine are stirred in 20 ml of dimethylformamide for 20 hours at ambient temperature. The mixture is then evaporated down and the residue is suspended in water. The precipitate is suction filtered.

35

Yield: 600 mg (88% of theory),

R_f value: 0.2 (silica gel, methylene chloride/ethanol =

9:1)

$C_{30}H_{32}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 481$ (M+H)⁺

5 (4) 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-methylcarbamoyl-2-indolinone

Prepared from 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid and methylamine analogously to Example 3(3).

10 Rf value: 0.2 (silica gel, methylene chloride/ethanol = 9:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 467$ (M+H)⁺

15 (5) 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-methylethylcarbamoyl-2-indolinone Prepared from 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid and methyl-ethylamine analogously to Example 3(3).

20 Rf value: 0.55 (silica gel, methylene chloride/ethanol = 9:1)

$C_{31}H_{34}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 495$ (M+H)⁺

25 (6) 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-propylcarbamoyl-2-indolinone Prepared from 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid and propylamine analogously to Example 3(3).

30 Rf value: 0.31 (silica gel, methylene chloride/ethanol = 9:1)

$C_{31}H_{34}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 495$ (M+H)⁺

35 (7) 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinone Prepared from 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-

methylene]-2-indolinone-5-carboxylic acid and diethylamine analogously to Example 3(3).

Rf value: 0.55 (silica gel, methylene chloride/ethanol = 9:1)

5 $C_{32}H_{36}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 509$ (M+H)⁺

10 (8) 3-Z-[1-(4-(N-phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-methylcarbamoyl-2-indolinone

15 (9) 3-Z-[1-(4-(N-phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinone

(10) 3-Z-[1-(4-(N-phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinone

20 (11) 3-Z-[1-(4-(N-phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-propylcarbamoyl-2-indolinone

25 (12) 3-Z-[1-(4-(N-phenylmethyl-N-methyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinone

30 (13) 3-Z-[1-(4-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-methylcarbamoyl-2-indolinone

(14) 3-Z-[1-(4-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinone

35 (15) 3-Z-[1-(4-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinone

- (16) 3-Z-[1-(4-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-propylcarbamoyl-2-indolinone
- 5 (17) 3-Z-[1-(4-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinone
- (18) 3-Z-[1-(3-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-methylcarbamoyl-2-indolinone
- 10 (19) 3-Z-[1-(3-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinone
- (20) 3-Z-[1-(3-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinone
- 15 (21) 3-Z-[1-(3-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-propylcarbamoyl-2-indolinone
- (22) 3-Z-[1-(3-(dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinone
- 20 (23) 3-Z-[1-(4-chlorophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-methylcarbamoyl-2-indolinone
- (24) 3-Z-[1-(4-chlorophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinone
- 25 (25) 3-Z-[1-(4-chlorophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinone
- 30 (26) 3-Z-[1-(4-chlorophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-propylcarbamoyl-2-indolinone
- (27) 3-Z-[1-(4-chlorophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinone
- 35

(28) 3-Z-(1-phenylamino-1-phenyl-methylene)-5-methylcarbamoyl-2-indolinone

5 (29) 3-Z-(1-phenylamino-1-phenyl-methylene)-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinone

(30) 3-Z-(1-phenylamino-1-phenyl-methylene)-5-diethylcarbamoyl-2-indolinone

10 (31) 3-Z-(1-phenylamino-1-phenyl-methylene)-5-propylcarbamoyl-2-indolinone

(32) 3-Z-(1-phenylamino-1-phenyl-methylene)-5-dipropylcarbamoyl-2-indolinone

15

Example 4

3-Z-[1-(4-amino-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

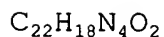
20

800 mg of resin prepared according to Example IV are suspended in 4 ml of methylene chloride and shaken with 0.8 g of 1,4-phenylenediamine for 16 hours at ambient temperature. The mixture is filtered and the resin is washed several times with methylene chloride, methanol and dimethylformamide. Then 3 ml of methanolic ammonia is added for 2 hours in order to eliminate the acetyl group. Finally, after further washing, 4 ml of 10% trifluoroacetic acid in methylene chloride is added over a period of 90 minutes, the resin is separated off and the solution is evaporated down. The residue is taken up in a little 1N sodium hydroxide solution and extracted with methylene chloride. The organic phase is dried over sodium sulphate and concentrated by rotary evaporation. Yield: 45 mg (30 % of theory over all the steps), Rf value: 0.26 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

25

30

35



Mass spectrum: $m/z = 370$ (M^+)

The following compounds are prepared analogously:

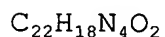
5

(1) 3-Z-[1-(3-amino-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 24 % of theory,

10

Rf value: 0.44 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



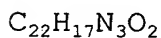
Mass spectrum: $m/z = 370$ (M^+)

15

(2) 3-Z-(1-phenylamino)-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

Yield: 27 % of theory,

Rf value: 0.53 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



20

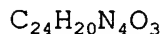
Mass spectrum: $m/z = 355$ (M^+)

(3) 3-Z-[1-(4-acetylamino-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

25

Yield: 28 % of theory,

Rf value: 0.35 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



Mass spectrum: $m/z = 412$ (M^+)

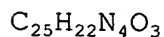
30

(4) 3-Z-[1-(4-acetyl-N-methyl-amino-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 15 % of theory,

35

Rf value: 0.36 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



Mass spectrum: $m/z = 426$ (M^+)

(5) 3-Z-[1-(4-(2-amino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 30 % of theory,

Rf value: 0.04 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{24}H_{22}N_4O_2$

Mass spectrum: $m/z = 398$ (M^+)

(6) 3-Z-[1-(4-methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 32 % of theory,

Rf value: 0.48 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{23}H_{19}N_3O_3$

Mass spectrum: $m/z = 385$ (M^+)

(7) 3-Z-[1-(4-biphenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 22 % of theory,

Rf value: 0.51 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{28}H_{21}N_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 431$ (M^+)

(8) 3-Z-[1-(3-pyridylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 35 % of theory,

Rf value: 0.41 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

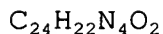
$C_{21}H_{16}N_4O_2$

Mass spectrum: $m/z = 356$ (M^+)

(9) 3-Z-[1-(4-dimethylamino-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 19 % of theory,

Rf value: 0.49 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

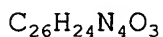


Mass spectrum: $m/z = 398$ (M^+)

5 (10) 3-Z-[1-(4-morpholino-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 42 % of theory,

Rf value: 0.48 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

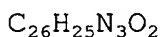


10 Mass spectrum: $m/z = 440$ (M^+)

(11) 3-Z-[1-(4-tert.butyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 32 % of theory,

15 Rf value: 0.48 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

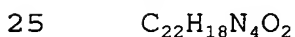


Mass spectrum: $m/z = 411$ (M^+)

20 (12) 3-Z-[1-(2-amino-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 28 % of theory,

Rf value: 0.52 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

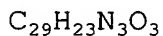


Mass spectrum: $m/z = 370$ (M^+)

(13) 3-Z-[1-(4-benzyloxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

30 Yield: 40 % of theory,

Rf value: 0.4 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



Mass spectrum: $m/z = 461$ (M^+)

35

(14) 3-Z-[1-(4-bromophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 35 % of theory,

Rf value: 0.46 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{22}H_{16}BrN_3O_2$

5 Mass spectrum: $m/z = 433/435$ (M^+)

(15) 3-Z-[1-(4-methoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 34 % of theory,

10 Rf value: 0.36 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{24}H_{19}N_3O_4$

Mass spectrum: $m/z = 413$ (M^+)

15 (16) 3-Z-[1-(3-amido-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 32 % of theory,

Rf value: 0.32 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

20 $C_{23}H_{18}N_4O_3$

Mass spectrum: $m/z = 398$ (M^+)

(17) 3-Z-[1-(3-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

25 Yield: 12 % of theory,

Rf value: 0.5 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{23}H_{19}N_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 369$ (M^+)

30

(18) 3-Z-[1-(2-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 21 % of theory,

35 Rf value: 0.5 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{23}H_{19}N_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 369$ (M^+)

(19) 3-Z-[1-(3-methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.49 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

5 $C_{23}H_{19}N_3O_3$

Mass spectrum: $m/z = 385$ (M^+)

(20) 3-Z-[1-(3-ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

10 Rf value: 0.48 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{25}H_{21}N_3O_4$

Mass spectrum: $m/z = 427$ (M^+)

15 (21) 3-Z-[1-(3-nitro-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 32 % of theory,

Rf value: 0.56 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

20 $C_{22}H_{16}N_4O_4$

Mass spectrum: $m/z = 400$ (M^+)

(22) 3-Z-[1-(4-amido-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

25 Yield: 26 % of theory,

Rf value: 0.47 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{23}H_{18}N_4O_3$

Mass spectrum: $m/z = 398$ (M^+)

30

(23) 3-Z-[1-(4-pyridylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 15 % of theory,

Rf value: 0.42 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

35

$C_{21}H_{16}N_4O_2$

Mass spectrum: $m/z = 356$ (M^+)

(24) 3-Z-[1-(4-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 45 % of theory,

5 Rf value: 0.54 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{23}H_{19}N_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 369$ (M^+)

10 (25) 3-Z-[1-(4-ethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 40 % of theory,

Rf value: 0.51 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{24}H_{21}N_3O_3$

15 Mass spectrum: $m/z = 399$ (M^+)

(26) 3-Z-[1-(3-bromophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 41 % of theory,

20 Rf value: 0.53 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{22}H_{16}BrN_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 433/435$ (M^+)

25 (27) 3-Z-[1-(4-chlorophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 50 % of theory,

Rf value: 0.49 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

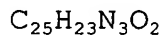
30 $C_{22}H_{16}ClN_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 389$ (M^+)

(28) 3-Z-[1-(4-isopropyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

35 Yield: 48 % of theory,

Rf value: 0.65 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

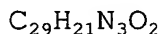


Mass spectrum: $m/z = 397$ (M^+)

5 (29) 3-Z-[1-(2-fluorenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 43 % of theory,

Rf value: 0.58 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

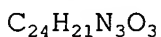


10 Mass spectrum: $m/z = 443$ (M^+)

(30) 3-Z-[1-(4-(2-hydroxyethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 22 % of theory,

15 Rf value: 0.37 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

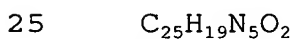


Mass spectrum: $m/z = 398$ ($M-H$)

20 (31) 3-Z-[1-(4-(4-imidazolyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

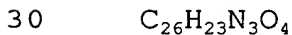
Yield: 23 % of theory,

Rf value: 0.5 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



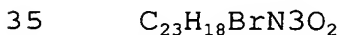
Mass spectrum: $m/z = 421$ (M^+)

(32) 3-Z-[1-(4-ethoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



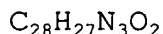
Mass spectrum: $m/z = 442$ ($M+H$)⁺

(33) 3-Z-[1-(4-bromo-3-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



Mass spectrum: $m/z = 447/449$ (M^+)

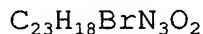
(34) 3-Z-[1-(4-cyclohexyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



Mass spectrum: $m/z = 437$ (M^+)

5

(35) 3-Z-[1-(4-bromo-2-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



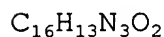
Mass spectrum: $m/z = 447/449$ (M^+)

10

(36) 3-Z-(1-amino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.3 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

15

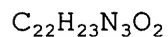


Mass spectrum: $m/z = 279$ (M^+)

(37) 3-Z-(1-cyclohexylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

20

Rf value: 0.55 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

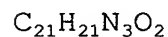


Mass spectrum: $m/z = 361$ (M^+)

25

(38) 3-Z-(1-cyclopentylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.53 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



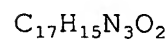
30

Mass spectrum: $m/z = 347$ (M^+)

(39) 3-Z-(1-methylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.5 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

35



Mass spectrum: $m/z = 293$ (M^+)

(40) 3-Z-(1-ethylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.52 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

5 $C_{18}H_{17}N_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 307$ (M^+)

(41) 3-Z-(1-isopropylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

10 Rf value: 0.44 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{19}H_{19}N_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 321$ (M^+)

15 (42) 3-Z-(1-dimethylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.39 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{18}H_{17}N_3O_2$

20 Mass spectrum: $m/z = 307$ (M^+)

(43) 3-Z-(1-cyclopropylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

25 Rf value: 0.47 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{19}H_{17}N_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 319$ (M^+)

30 (44) 3-Z-(1-cycloheptylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.58 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

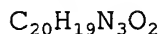
$C_{23}H_{25}N_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 375$ (M^+)

35

(45) 3-Z-(1-cyclobutylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone

- Rf value: 0.49 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



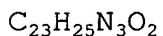
Mass spectrum: $m/z = 333$ (M^+)

5

(46) 3-Z-[1-(4-methylcyclohexylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.67 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

10

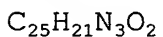


Mass spectrum: $m/z = 375$ (M^+)

(47) 3-Z-[1-(1-(R,S)-indanylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

15

Rf value: 0.59 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

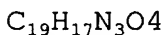


Mass spectrum: $m/z = 395$ (M^+)

20

(48) 3-Z-[1-(methoxycarbonylmethylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.46 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



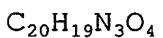
25

Mass spectrum: $m/z = 351$ (M^+)

(49) 3-Z-[1-((2-methoxycarbonyl-ethyl)-amino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

30

Rf value: 0.45 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



Mass spectrum: $m/z = 365$ (M^+)

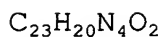
(50) 3-Z-[1-(4-aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

35

Yield: 32 % of theory,

Rf value: 0.46 (silica gel; methylene chloride/methanol =

9:1)

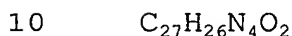


Mass spectrum: $m/z = 384$ (M^+)

5 (51) 3-Z-[1-(4-pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

Yield: 60 % of theory,

R_f value: 0.07 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

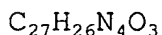


Mass spectrum: $m/z = 438$ (M^+)

(52) 3-Z-[1-(4-morpholinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

15 Yield: 65 % of theory,

R_f value: 0.46 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)



Mass spectrum: $m/z = 454$ (M^+)

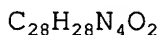
20

(53) 3-Z-[1-(4-piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

Yield: 60 % of theory,

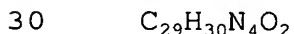
R_f value: 0.08 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

25



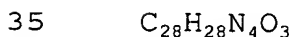
Mass spectrum: $m/z = 452$ (M^+)

(54) 3-Z-[1-(4-hexamethyleneiminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



Mass spectrum: $m/z = 466$ (M^+)

(55) 3-Z-[1-(4-(4-hydroxy-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



Mass spectrum: $m/z = 468$ (M^+)

(56) 3-Z-[1-(4-(4-methyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{29}H_{30}N_4O_2$

Mass spectrum: $m/z = 466$ (M^+)

5

(57) 3-Z-[1-(4-(4-ethyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{30}H_{32}N_4O_2$

Mass spectrum: $m/z = 480$ (M^+)

10

(58) 3-Z-[1-(4-(4-isopropyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{31}H_{34}N_4O_2$

Mass spectrum: $m/z = 494$ (M^+)

15

(59) 3-Z-[1-(4-(4-phenyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{34}H_{32}N_4O_2$

Mass spectrum: $m/z = 528$ (M^+)

20

(60) 3-Z-[1-(4-(4-benzyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{35}H_{34}N_4O_2$

Mass spectrum: $m/z = 542$ (M^+)

25

(61) 3-Z-[1-(4-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{31}H_{32}N_4O_4$

Mass spectrum: $m/z = 524$ (M^+)

30

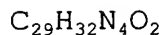
(62) 3-Z-[1-(4-dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{25}H_{24}N_4O_2$

Mass spectrum: $m/z = 412$ (M^+)

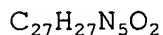
35

(63) 3-Z-[1-(4-dipropylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



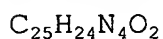
Mass spectrum: $m/z = 468$ (M^+)

5 (64) 3-Z-[1-(4-piperazinylmethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



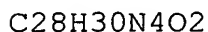
Mass spectrum: $m/z = 453$ (M^+)

10 (65) 3-Z-[1-(3-dimethylaminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



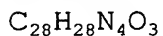
Mass spectrum: $m/z = 412$ (M^+)

15 (66) 3-Z-[1-(4-(2-diethylamino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



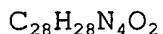
Mass spectrum: $m/z = 454$ (M^+)

20 (67) 3-Z-[1-(4-(2-morpholino-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



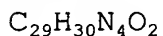
Mass spectrum: $m/z = 468$ (M^+)

25 (68) 3-Z-[1-(4-(2-pyrrolidinyl-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



Mass spectrum: $m/z = 452$ (M^+)

30 (69) 3-Z-[1-(4-(2-piperidinyl-ethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



Mass spectrum: $m/z = 466$ (M^+)

35 (70) 3-Z-[1-(2-thiazolylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Yield: 30 % of theory,

Rf value: 0.48 (silica gel; methylene chloride/methanol =

9:1)

$C_{19}H_{14}N_4O_2S$

Mass spectrum: $m/z = 362$ (M^+)

5 (71) 3-Z-[1-(2-benzimidazolylamino)-1-phenyl-methylene]-
5-amido-2-indolinone

Yield: 29 % of theory,

Rf value: 0.44 (silica gel; methylene chloride/methanol =
9:1)

10 $C_{23}H_{17}N_5O_2$

Mass spectrum: $m/z = 395$ (M^+)

(72) 3-Z-[1-(5-methyl-isoxazol-3-yl-amino)-1-phenyl-
methylene]-5-amido-2-indolinone

15 Yield: 39 % of theory,

Rf value: 0.43 (silica gel; methylene chloride/methanol =
9:1)

$C_{21}H_{18}N_4O_3$

Mass spectrum: $m/z = 374$ (M^+)

20

(73) 3-Z-(1-benzylamino-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-
indolinone

Rf value: 0.63 (silica gel; methylene chloride/methanol =
9:1)

25 $C_{23}H_{19}N_3O_2$

Mass spectrum: $m/z = 369$ (M^+)

(74) 3-Z-[1-(4-(1-imidazolyl-methyl)-phenylamino)-1-
phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

30 Rf value: 0.45 (silica gel; methylene chloride/methanol =
9:1)

$C_{26}H_{21}N_5O_2$

Mass spectrum: $m/z = 436$ ($M+H$)⁺

35 (75) 3-Z-[1-(4-((2-diethylamino-ethyl)-aminocarbonyl)-
phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-
trifluoroacetate

Yield: 27 % of theory,

Rf value: 0.05 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{29}H_{31}N_5O_3$

5 Mass spectrum: $m/z = 497$ (M^+)

(76) 3-Z-[1-(4-acetylaminoethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

10 Rf value: 0.4 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{25}H_{22}N_4O_3$

Mass spectrum: $m/z = 426$ (M^+)

(77) 3-Z-[1-(4-((2-dimethylaminoethyl)-N-

15 methanesulphonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.1 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{27}H_{29}N_5O_4S$

20 Mass spectrum: $m/z = 519$ (M^+)

(78) 3-Z-[1-(4-(N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-

methanesulphonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

25 Rf value: 0.57 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{27}H_{26}N_4O_6$

Mass spectrum: $m/z = 534$ (M^+)

(79) 3-Z-[1-(4-(N-(cyanomethyl)-N-methanesulphonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.49 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

35 $C_{25}H_{21}N_5O_4S$

Mass spectrum: $m/z = 487$ (M^+)

(80) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-methanesulphonyl-amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone
Rf value: 0.46 (silica gel; methylene chloride/methanol = 9:1)

5 $C_{24}H_{22}N_4O_4S$

Mass spectrum: $m/z = 462$ (M^+)

(81) 3-Z-[1-(4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

10 $C_{27}H_{24}N_4O_3$

Mass spectrum: $m/z = 452$ (M^+)

(82) 3-Z-[1-(4-(2-oxo-piperidin-1-yl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

15 $C_{28}H_{26}N_4O_3$

mass spectrum: $m/z = 466$ (M^+)

(83) 3-Z-[1-(4-(4-cyclohexyl-piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-

20 trifluoroacetate $C_{34}H_{38}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 534$ (M^+)

(84) 3-Z-[1-(4-(2,6-dimethyl-piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-

25 trifluoroacetate

$C_{30}H_{32}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 480$ (M^+)

(85) 3-Z-[1-(4-(4-phenyl-4-hydroxy-piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-

30

trifluoroacetate
 $C_{34}H_{32}N_4O_3$

mass spectrum: $m/z = 545$ (M^+)

Rf value: 0.66 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

35

(86) 3-Z-[1-(4-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

$C_{29}H_{28}N_4O_4$

5 mass spectrum: $m/z = 497$ (M+H)⁺

Rf value: 0.65 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

(87) 3-Z-[1-(4-(1-oxo-thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

$C_{27}H_{26}N_4O_3S$

10 mass spectrum: $m/z = 487$ (M+H)⁺

Rf value: 0.68 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

(88) 3-Z-[1-(4-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

20 $C_{28}H_{26}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 451$ (M+H)⁺

(89) 3-Z-[1-(4-(2,5-dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

25 $C_{27}H_{24}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 437$ (M+H)⁺

Rf value: 0.49 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

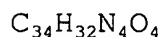
(90) 3-Z-[1-(4-(thiomorpholin-4-ylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

30 $C_{27}H_{26}N_4O_2S$

mass spectrum: $m/z = 471$ (M+H)⁺

35 Rf value: 0.78 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

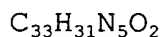
(91) 3-Z-[1-(4-(6,7-dimethoxy-tetrahydroisoquinolin-2-ylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



5 mass spectrum: $m/z = 561$ ($M+H$)⁺

Rf value: 0.8 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

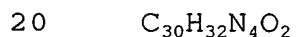
10 (92) 3-Z-[1-(4-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl))-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



mass spectrum: $m/z = 530$ ($M+H$)⁺

15 Rf value: 0.78 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

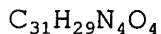
(93) 3-Z-[1-(4-(3,5-dimethyl-piperidino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



mass spectrum: $m/z = 480$ (M^+)

Rf value: 0.54 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

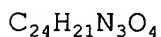
25 (94) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-benzyl-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



mass spectrum: $m/z = 488$ (M^+)

30

(95) 3-Z-[1-(3,4-dimethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



mass spectrum: $m/z = 415$ (M^+)

35 Rf value: 0.5 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

(96) 3-Z-[1-(4-trifluoromethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{23}H_{16}F_3N_3O_3$

mass spectrum: $m/z = 439$ (M^+)

5 Rf value: 0.5 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

(97) 3-Z-[1-(3-ethoxycarbonyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

10 $C_{25}H_{21}N_3O_4$

mass spectrum: $m/z = 427$ (M^+)

Rf value: 0.52 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

15 (98) 3-Z-[1-(3-carboxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{23}H_{17}N_3O_4$

mass spectrum: $m/z = 399$ (M^+)

20 Rf value: 0.14 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

(99) 3-Z-[1-(3-diethylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{27}H_{26}N_4O_3$

25 mass spectrum: $m/z = 454$ (M^+)

Rf value: 0.48 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

(100) 3-Z-[1-(3-ethylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

30

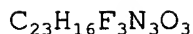
$C_{25}H_{22}N_4O_3$

mass spectrum: $m/z = 426$ (M^+)

Rf value: 0.42 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

35

(101) 3-Z-[1-(3-trifluoromethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

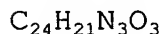


mass spectrum: $m/z = 439$ (M^+)

Rf value: 0.5 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

5

(102) 3-Z-[1-(3-ethoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

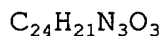


mass spectrum: $m/z = 399$ (M^+)

10 Rf value: 0.49 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

(103) 3-Z-[1-(4-methoxymethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

15

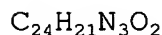


mass spectrum: $m/z = 399$ (M^+)

Rf value: 0.4 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

20

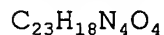
(104) 3-Z-[1-(4-ethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



mass spectrum: $m/z = 383$ (M^+)

25 Rf value: 0.52 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

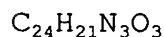
(105) 3-Z-[1-(4-methyl-3-nitro-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



30

mass spectrum: $m/z = 414$ (M^+)

(106) 3-Z-[1-(4-methyl-3-methoxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



35

mass spectrum: $m/z = 399$ (M^+)

(107) 3-Z-[1-(4-(4-aminophenyl-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

$C_{29}H_{24}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 460$ (M^+)

5

(108) 3-Z-[1-(4-methoxycarbonyl-3-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{25}H_{21}N_3O_4$

mass spectrum: $m/z = 427$ (M^+)

10

Rf value: 0.56 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

(109) 3-Z-[1-(4-cyanophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

15

$C_{23}H_{16}N_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 380$ (M^+)

Rf value: 0.65 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

20

(110) 3-Z-[1-(5-methyl-pyridin-2-yl-amino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.6 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{22}H_{18}N_4O_2$

25

mass spectrum: $m/z = 370$ (M^+)

(111) 3-Z-[1-(5-bromo-pyridin-2-yl-amino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

30

Rf value: 0.65 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

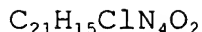
$C_{21}H_{15}BrN_4O_2$

mass spectrum: $m/z = 434/436$ (M^+)

35

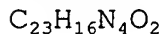
(112) 3-Z-[1-(2-chloropyridin-5-yl-amino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Rf value: 0.49 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)



mass spectrum: $m/z = 390/392$ (M^+)

5 (113) 3-Z-[1-(3-cyanophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

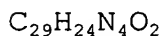


mass spectrum: $m/z = 380$ (M^+)

Rf value: 0.57 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

10

(114) 3-Z-[1-(4-(N-phenyl-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



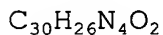
mass spectrum: $m/z = 460$ (M^+)

15

Rf value: 0.74 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

(115) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-phenyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

20

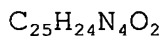


mass spectrum: $m/z = 474$ (M^+)

Rf value: 0.75 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

25

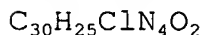
(116) 3-Z-[1-(4-(N-ethyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



mass spectrum: $m/z = 412$ (M^+)

30

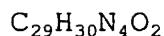
(117) 3-Z-[1-(4-(N-(4-chlorophenyl-methyl)-aminomethyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



mass spectrum: $m/z = 508/510$ (M^+)

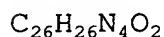
35

(118) 3-Z-[1-(4-(N-cyclohexyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



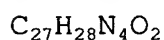
mass spectrum: $m/z = 466$ (M^+)

5 (119) 3-Z-[1-(4-(N-isopropyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



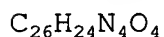
mass spectrum: $m/z = 426$ (M^+)

10 (120) 3-Z-[1-(4-(N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



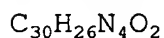
mass spectrum: $m/z = 440$ (M^+)

15 (121) 3-Z-[1-(4-(N-methoxycarbonyl-methylamino-methyl)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



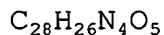
mass spectrum: $m/z = 456$ (M^+)

20 (122) 3-Z-[1-(4-(N-(phenyl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



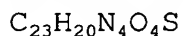
mass spectrum: $m/z = 464$ (M^+)

25 (123) 3-Z-[1-(4-(N-acetyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino)-phenyl-amino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



mass spectrum: $m/z = 498$ (M^+)

30 (124) 3-Z-[1-(4-methyl-3-sulphamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone



mass spectrum: $m/z = 448$ (M^+)

35 (125) 3-Z-[1-(4-(N-methanesulphonyl-N-(methylcarbamoylmethyl)-amino)-phenylamino)-1-phenyl-

methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{26}H_{25}N_5O_5S$

mass spectrum: $m/z = 519$ (M^+)

- 5 (126) 3-Z-[1-(4-(N-methanesulphonyl-N-(piperidine-carbonyl-methyl)amino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{30}H_{31}N_5O_5S$

mass spectrum: $m/z = 573$ (M^+)

10

- (127) 3-Z-[1-(4-carboxy-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{23}H_{17}N_3O_4$

mass spectrum: $m/z = 398$ ($M-H^+$)

15

- (128) 3-Z-[1-(4-carboxy-3-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

$C_{24}H_{19}N_3O_4$

mass spectrum: $m/z = 412$ ($M-H^+$)

20

- (129) 3-Z-[1-(4-(3-diethylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

$C_{29}H_{32}N_4O_3$

mass spectrum: $m/z = 484$ (M^+)

25

- (130) 3-Z-[1-(4-(2-piperidino-ethoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

$C_{29}H_{30}N_4O_3$

mass spectrum: $m/z = 483$ ($M+H$)⁺

30

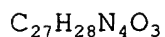
- (131) 3-Z-[1-(4-(3-piperidino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate

$C_{30}H_{32}N_4O_3$

mass spectrum: $m/z = 496$ (M^+)

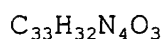
35

- (132) 3-Z-[1-(4-(3-dimethylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



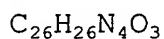
mass spectrum: $m/z = 457$ (M+H)⁺

5 (133) 3-Z-[1-(4-(3-N-methyl-N-benzylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



mass spectrum: $m/z = 533$ (M+H)⁺

10 (134) 3-Z-[1-(4-(2-dimethylamino-ethoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetate



mass spectrum: $m/z = 443$ (M+H)⁺

15 (135) 3-Z-[1-(4-(N-ethyl-N-benzyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

(136) 3-Z-[1-(4-(N-propyl-N-benzyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

20

(137) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-(4-chlorophenyl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

25 (138) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-(4-bromophenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

30 (139) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-(3-chlorophenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

35 (140) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-(3,4-dimethoxyphenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

(141) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-(4-methoxyphenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

5 (142) 3-Z-[1-(4-(N-trifluoroethyl-N-(phenyl-methyl)-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

10 (143) 3-Z-[1-(4-(N-trifluoroethyl-N-(4-chlorophenyl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

Example 5

15 3-Z-[1-(4-(4-acetyl-piperazinylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

25 mg of 3-Z-[1-(4-(4-piperazinylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone and 0.02 g of
20 triethylamine are dissolved in 10 ml of methylene chloride and mixed with 5 mg of acetylchloride and the solution is stirred for 16 hours at ambient temperature. Then it is washed with water and the organic phase is then evaporated down.

25 Yield: 15 mg (68 % of theory),

$C_{29}H_{29}N_5O_3$

Mass spectrum: $m/z = 495$ (M^+)

The following compound is prepared analogously:

30

(1) 3-Z-[1-(4-(4-benzoyl-piperazinylmethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

35 Prepared from 3-Z-[1-(4-(4-piperazinyl-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone and benzoylchloride.

Yield: 91 % of theory,

$C_{34}H_{31}N_5O_3$

Mass spectrum: $m/z = 557$ (M^+)

Example 6

5

3-Z-[1-(4-diethylcarbamoyl-phenylamino-1-phenyl-
methylene]-5-amido-2-indolinone

10

7 g of resin from step IV are reacted analogously to Example 4 with ethyl 4-aminobenzoate. The moist charged resin is suspended in 30 ml of dioxane and 30 ml of methanol and stirred with 25 ml of 1 N sodium hydroxide solution for 40 hours. Then it is neutralised with dilute hydrochloric acid and washed with methylene chloride, methanol and dimethylformamide. 300 mg of the resin are then suspended in 3 ml of dimethylformamide, and left to stand for 60 hours at ambient temperature with 0.2 ml of diethylamine, 0.5 g of O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-tetrafluoroborate and 0.8 ml of ethyldiisopropylamine. Finally, the product is cleaved from the resin as described in Example 4.

15

20

Yield: 29 mg,

R_f value: 0.46 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

25

$C_{27}H_{26}N_4O_3$

mass spectrum: $m/z = 454$ (M^+)

The following are prepared analogously:

30

(1) 3-Z-[1-(4-(piperidinocarbonyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone
R_f value: 0.43 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{28}H_{26}N_4O_3$

mass spectrum: $m/z = 466$ (M^+)

35

(2) 3-Z-[1-(4-(4-methylpiperazinocarbonyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-

trifluoroacetateRf value: 0.84 (silica gel, methylene chloride/methanol = 4:1)

$C_{28}H_{27}N_5O_3$

mass spectrum: $m/z = 481$ (M^+)

5

(3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-carbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone-trifluoroacetateRf value: 0.25 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

10

$C_{28}H_{29}N_5O_3$

mass spectrum: $m/z = 484$ ($M+H$)⁺

(4) 3-Z-[1-(4-(N-methoxycarbonylmethyl-carbamoyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinoneRf value: 0.4 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

15

$C_{26}H_{22}N_4O_5$

mass spectrum: $m/z = 470$ (M^+)

20

(5) 3-Z-[1-(4-benzylcarbamoyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinoneRf value: 0.48 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)

$C_{30}H_{24}N_4O_3$

mass spectrum: $m/z = 488$ (M^+)

25

Example 7

3-Z-[1-(4-(N-methyl-benzoylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

30

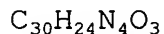
4.5 g of resin from step IV are reacted analogously to Example 4 with 3.4 g of 4-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-methyl-amino)-aniline in dimethylformamide. Then the 9H-fluorene protecting group is cleaved with 4 ml of 30% piperidine in dimethylformamide and the resin is washed several times. 400 mg of the resin are then suspended in 4 ml of

35

dimethylformamide and 0.3 ml of triethylamine and reacted with 0.3 ml of benzoylchloride for one hour at ambient temperature. Finally the product is cleaved from the resin as described in Example 4.

5 Yield: 33 mg.

Rf value: 0.45 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)



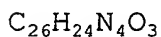
mass spectrum: $m/z = 488$ (M^+)

10

The following are prepared analogously:

(1) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-propionylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

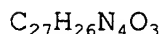
15 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)



mass spectrum: $m/z = 440$ (M^+)

(2) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-butyrylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

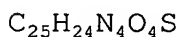
20 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)



mass spectrum: $m/z = 453$ ($\text{M}-\text{H}^+$)

(3) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-ethylsulphonylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

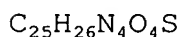
25 value: 0.42 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)



30 mass spectrum: $m/z = 475$ ($\text{M}-\text{H}^+$)

(4) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-propylsulphonylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

35 value: 0.44 (silica gel, methylene chloride/methanol = 9:1)



mass spectrum: $m/z = 491$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

(5) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-phenylsulphonylamino)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinoneRf
value: 0.53 (silica gel, methylene chloride/methanol =
9:1)

5 C₂₉H₂₄N₄O₄S
mass spectrum: m/z = 524 (M⁺)

Example 8

10 Dry ampoule containing 75 mg of active substance per 10
ml

Composition:

15 Active substance 75.0 mg
Mannitol 50.0 mg
water for injections ad 10.0 ml

20 Preparation:

Active substance and mannitol are dissolved in water.
After packaging the solution is freeze-dried. To produce
the solution ready for use, the product is dissolved in
water for injections.

25

Example 9

Dry ampoule containing 35 mg of active substance per 2 ml

30 Composition:

Active substance 35.0 mg
Mannitol 100.0 mg
water for injections ad 2.0 ml

35

Preparation:

Active substance and mannitol are dissolved in water.

After packaging, the solution is freeze-dried.

To produce the solution ready for use, the product is dissolved in water for injections.

5

Example 10

Tablet containing 50 mg of active substance

10

Composition:

	(1) Active substance	50.0 mg
	(2) Lactose	98.0 mg
15	(3) Maize starch	50.0 mg
	(4) Polyvinylpyrrolidone	15.0 mg
	(5) Magnesium stearate	2.0 mg
		215.0 mg

Preparation:

20

(1), (2) and (3) are mixed together and granulated with an aqueous solution of (4). (5) is added to the dried granulated material. From this mixture tablets are pressed, biplanar, faceted on both sides and with a dividing notch on one side.

25

Diameter of the tablets: 9 mm.

Example 11

30

Tablet containing 350 mg of active substance

Preparation:

35	(1) Active substance	350.0 mg
	(2) Lactose	136.0 mg
	(3) Maize starch	80.0 mg

(4) Polyvinylpyrrolidone	30.0 mg
(5) Magnesium stearate	4.0 mg
	600.0 mg

- 5 (1), (2) and (3) are mixed together and granulated with
an aqueous solution of (4). (5) is added to the dried
granulated material. From this mixture tablets are
pressed, biplanar, faceted on both sides and with a
dividing notch on one side.
- 10 Diameter of the tablets: 12 mm.

Example 12

15 Capsules containing 50 mg of active substance

Composition:

(1) Active substance	50.0 mg
20 (2) Dried maize starch	58.0 mg
(3) Powdered lactose	50.0 mg
(4) Magnesium stearate	2.0 mg
	160.0 mg

25 Preparation:

(1) is triturated with (3). This trituration is added to
the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing.

30 This powder mixture is packed into size 3 hard gelatin
capsules in a capsule filling machine.

Example 13

Capsules containing 350 mg of active substance

5

Composition:

	(1) Active substance	350.0 mg
	(2) Dried maize starch	46.0 mg
10	(3) Powdered lactose	30.0 mg
	(4) Magnesium stearate	4.0 mg
		430.0 mg

Preparation:

15 (1) is triturated with (3). This trituration is added to the mixture of (2) and (4) with vigorous mixing.

This powder mixture is packed into size 0 hard gelatin capsules in a capsule filling machine.

20

Example 14

Suppositories containing 100 mg of active substance

25

1 suppository contains:

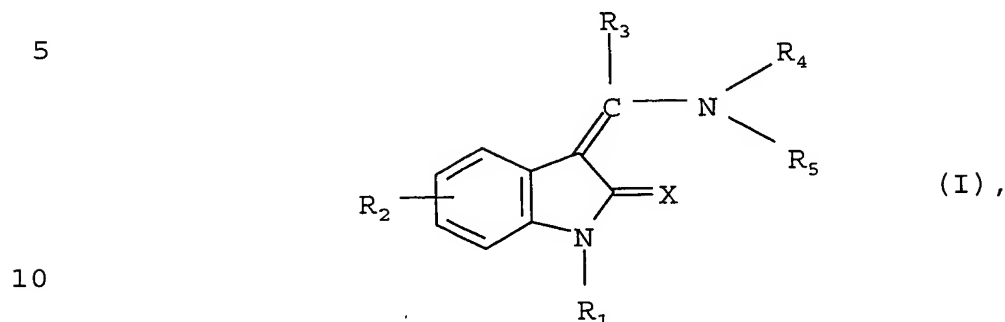
	Active substance	100.0 mg
	Polyethyleneglycol (M.W. 1500)	600.0 mg
	Polyethyleneglycol (M.W. 6000)	460.0 mg
30	Polyethylenesorbitan monostearate	840.0 mg
		2,000.0 mg

Preparation:

The polyethyleneglycol is melted together with polyethylene sorbitanmonostearate. At 40°C the ground
35 active substance is homogeneously dispersed in the melt. It is cooled to 38°C and poured into slightly chilled suppository moulds.

Patent Claims

1. Substituted indolinones of general formula



wherein

X denotes an oxygen or sulphur atom,

15 R_1 denotes a hydrogen atom, a C_{1-4} -alkoxy-carbonyl or C_{2-4} -alkanoyl group,

20 R_2 denotes a carboxy-, C_{1-4} -alkoxy-carbonyl or aminocarbonyl group wherein the amino moiety may be substituted by one or two C_{1-3} -alkyl groups and the substituents may be identical or different,

25 R_3 denotes a phenyl or naphthyl group which may be substituted by fluorine, chlorine or bromine atoms, by C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, amino, C_{1-3} -alkylamino, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino, C_{2-4} -alkanoyl-amino, N- $(C_{1-3}$ -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino, N- $(C_{1-3}$ -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino, C_{1-3} -alkylsulphonylamino, amino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-3} -alkylamino- C_{1-3} -alkyl, di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl, N- $(C_{2-4}$ -alkanoyl)-amino- C_{1-3} -alkyl or

30 N- $(C_{2-4}$ -alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- C_{1-3} -alkyl groups and the substituents may be identical or different,

35 R_4 denotes a hydrogen atom or a C_{1-3} -alkyl group and

R_5 denotes a hydrogen atom,

a C₁₋₅-alkyl group optionally substituted by a phenyl, carboxy or C₁₋₃-alkoxy-carbonyl group,

5 a C₃₋₇-cycloalkyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group,

an indanyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group,

10 a 5-membered heteroaryl group which contains an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group, an oxygen or sulphur atom or an imino group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group and an oxygen, sulphur or nitrogen atom or two nitrogen atoms or a 6-membered
15 heteroaryl group which contains 1 to 3 nitrogen atoms, whilst additionally a 1,3-butadienylene bridge may be attached via two adjacent carbon atoms or via one carbon atom and an adjacent imino group of the abovementioned 5- and 6-membered heteroaryl groups and the carbon skeleton
20 of the abovementioned mono- and bicyclic rings may be mono or disubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by C₁₋₅-alkyl or cyano groups and the substituents may be identical or different,

25 a pyrrolidinyl or piperidinyl group linked via a carbon atom, which may be substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group,

30 a phenyl group optionally disubstituted by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by C₁₋₅-alkyl, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminosulphonyl, nitro or cyano groups, whilst the substituents may be identical or different,

35 a phenyl, pyridyl, pyrimidyl or thienyl group each of which is substituted
by a trifluoromethoxy group, by a fluorine, chlorine,

bromine or iodine atom, by a C₁₋₃-alkoxy group which may be substituted in the 2- or 3-position by an amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)amino, phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, pyrrolidino or
5 piperidino group,

by a phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl group which may be mono- or disubstituted in the phenyl nucleus by a trifluoromethyl group, by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, by C₁₋₅-alkyl or C₁₋₃-alkoxy groups, whilst
10 the substituents may be identical or different, and additionally may be replaced at the amine nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group wherein the hydrogen atoms from position 2 may be wholly or partially replaced by fluorine atoms,

by a C₁₋₅-alkyl, phenyl, imidazolyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkoxy, phenyl-C₁₋₃-alkoxy, carboxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, phenyl-
20 C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, piperazinocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl, nitro, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoyl-amino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, benzoylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-
25 benzoylamino group,

by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino group which is additionally substituted in the alkyl moiety by a carboxy or C₁₋₃-alkoxycarbonyl group,

by a C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group wherein an alkyl moiety is additionally substituted by a di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group,
30 or

by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylsulphonylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-phenylsulphonylamino group wherein the
35 alkyl moiety may additionally be substituted by a cyano, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, aminocarbonyl, C₁₋₃-

alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl,
piperidinocarbonyl or 2-[di-(C₁₋₃-alkylamino)]-
ethylaminocarbonyl group,

5 a phenyl or thienyl group substituted by a C₁₋₃-alkyl
group wherein the alkyl moiety is substituted by a
hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, amino,
C₁₋₅-alkylamino, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoylamino,
N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, pyrrolidino,
10 dehydropyrrolidino, piperidino, dehydropiperidino, 3-
hydroxypiperidino, 4-hydroxypiperidino,
hexamethyleneimino, morpholino, thiomorpholino,
piperazino, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino, 4-phenyl-
piperazino, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazino, 4-benzoyl-
15 piperazino or imidazolyl group,

whilst the abovementioned saturated
cycloalkyleneimino rings, C₁₋₅-alkylamino or di-
(C₁₋₅-alkyl)-amino groups may additionally be substituted
by one or two C₁₋₅-alkyl groups, by a C₃₋₇-cycloalkyl,
20 hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl,
aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-
aminocarbonyl group, by a phenyl-C₁₋₃-alkyl or phenyl
group optionally mono- or disubstituted in the phenyl
nucleus by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or
25 by C₁₋₃-alkyl or cyano groups, whilst the substituents may
be identical or different,

or a methylene group adjacent to the nitrogen atom in
the abovementioned cycloalkyleneimino rings may be
replaced by a carbonyl or sulphonyl group, and the
30 abovementioned monosubstituted phenyl groups may
additionally be substituted by a fluorine, chlorine or
bromine atom or by a methyl, amino, C₁₋₃-alkylamino or di-
(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

a phenyl ring optionally substituted by one or two
35 C₁₋₃-alkoxy groups may be fused to one of the
abovementioned unsubstituted cycloalkyleneimino rings via
two adjacent carbon atoms,

whilst the carboxy groups mentioned in the definition of the groups above may additionally be replaced by a group which can be converted *in vivo* into a carboxy group and

5

the amino and imino groups mentioned in the definition of the groups above may additionally be replaced by a group which can be cleaved *in vivo*,

10

the isomers thereof and the salts thereof.

2. Substituted indolinones of general formula I according to claim 1, wherein

15

X denotes an oxygen atom,

R₁ denotes a hydrogen atom or a C₁₋₄-alkoxycarbonyl group,

20

R₂ denotes a carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl or aminocarbonyl group wherein the amino moiety may be substituted by one or two C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be identical or different,

25

R₃ denotes a phenyl group optionally substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, by a methyl, cyano or aminomethyl group,

R₄ denotes a hydrogen atom or a methyl group and

30

R₅ denotes a hydrogen atom,

a C₁₋₅-alkyl group optionally substituted by a carboxy or C₁₋₃-alkoxycarbonyl group, or a benzyl group,

35

a C₃₋₇-cycloalkyl group optionally substituted by a methyl group,

an indanyl, pyridyl, oxazolyl, thiazolyl or imidazolyl group optionally substituted by a methyl group, to which a phenyl ring may additionally be fused via two adjacent carbon atoms,

5

a methylphenyl group optionally substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, or by a methoxy, carboxy, C₁₋₃-alkyloxycarbonyl, nitro or aminosulphonyl group, or a dimethoxyphenyl group,

10

a pyrrolidinyl or piperidinyl group linked via a carbon atom, which may be substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group,

15

a phenyl group which is substituted by a trifluoromethoxy group, by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, by a C₁₋₃-alkoxy group which may be substituted in the 2- or 3-position by an amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-

20

alkyl)amino, phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, pyrrolidino or piperidino group,

by a phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl group which may be [substituted] in the phenyl nucleus by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, by a C₁₋₅-alkyl, C₁₋₃-

25

alkoxy or trifluoromethyl group and additionally at the amine nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group wherein the hydrogen atoms from position 2 may be wholly or partially replaced by fluorine atoms,

by a C₁₋₅-alkyl, phenyl, imidazolyl, C₃₋₇-cycloalkyl,

30

C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkoxy, phenyl-C₁₋₃-alkoxy, carboxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, phenyl-

35

C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, piperazinocarbonyl, N-(C₁₋₃-alkyl)-piperazinocarbonyl, nitro, amino, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino,

C₂₋₄-alkanoyl-amino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, benzoylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-benzoylamino group, by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino group which is additionally substituted in the alkyl moiety by a carboxy
5 or C₁₋₃-alkoxycarbonyl group,

by a C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group wherein an alkyl moiety is additionally substituted by a di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

10 by an N-(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-alkylsulphonylamino or N-(C₁₋₃-alkyl)-phenylsulphonylamino group wherein the alkyl moiety may additionally be substituted by a cyano, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, C₁₋₃-alkylamino, di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, aminocarbonyl, C₁₋₃-
15 alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl, piperidinocarbonyl or 2-[di-(C₁₋₃-alkylamino)]-ethylaminocarbonyl group,

a phenyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl
20 group wherein the alkyl moiety is substituted by a hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, amino, C₁₋₅-alkylamino, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, pyrrolidino, dehydropyrrolidino, piperidino, dehydropiperidino, 3-
25 hydroxypiperidino, 4-hydroxypiperidino, hexamethyleneimino, morpholino, thiomorpholino, piperazino, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino, 4-phenyl-piperazino, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazino, 4-benzoyl-piperazino or imidazolyl group,

30 whilst the abovementioned saturated cycloalkyleneimino rings, C₁₋₅-alkylamino or di-(C₁₋₅-alkyl)-amino groups may additionally be substituted by one or two C₁₋₅-alkyl groups, by a C₃₋₇-cycloalkyl, hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl,
35 aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group, by a phenyl-C₁₋₃-alkyl or phenyl group optionally mono- or disubstituted in the phenyl

nucleus by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or by C₁₋₃-alkyl or cyano groups, whilst the substituents may be identical or different,

5 or a methylene group adjacent to the nitrogen atom in the abovementioned cycloalkyleneimino rings may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group, and the abovementioned monosubstituted phenyl groups may additionally be substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl, amino, C₁₋₃-alkylamino or di-
10 (C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

a phenyl ring optionally substituted by one or two C₁₋₃-alkoxy groups may be fused to one of the abovementioned unsubstituted cycloalkyleneimino rings via two adjacent carbon atoms,

15 the isomers and the salts thereof.

3. Substituted indolinones of general formula I according to claim 1, wherein

20 X denotes an oxygen atom,

R₁ denotes a hydrogen atom,

25 R₂ denotes a carboxy, C₁₋₄-alkoxycarbonyl or aminocarbonyl group wherein the amino moiety may be substituted by one or two C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be identical or different,

30 R₃ denotes a phenyl group optionally substituted by a methyl group,

R₄ denotes a hydrogen atom or a methyl group and

35 R₅ denotes a hydrogen atom,

a C₁₋₃-alkyl group, a benzyl group or a methyl or ethyl group substituted by a carboxy or C₁₋₃-alkoxycarbonyl group,

5 a C₃₋₇-cycloalkyl group optionally substituted by a methyl group,

an indanyl, pyridyl, oxazolyl, thiazolyl or imidazolyl group optionally substituted by a methyl group, to which
10 a phenyl ring may additionally be fused via two adjacent carbon atoms,

a methylphenyl group optionally substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom, or by a methoxy,
15 carboxy, C₁₋₃-alkyloxycarbonyl, nitro or aminosulphonyl group, or a dimethoxyphenyl group,

a 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl group which may be substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group,

20 a phenyl group which is substituted by a trifluoromethoxy, benzyloxy, cyano or nitro group, by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, by a C₁₋₃-alkoxy group, whilst the ethoxy and n-propoxy groups may each be terminally substituted by a
25 dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-methylamino, N-benzyl-methylamino or piperidino group,

by a phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl group which may be substituted in the phenyl nucleus by a fluorine,
30 chlorine, bromine or iodine atom, by a methyl, methoxy or trifluoromethyl group and additionally at the amine nitrogen atom by a C₁₋₅-alkyl or 2,2,2-trifluoroethyl group,

by a C₁₋₄-alkyl, phenyl, imidazolyl, cyclohexyl,
35 methoxymethyl, carboxymethyl, C₁₋₃-alkoxycarbonyl-methyl, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl, di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl,

phenyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl, N-(C_{1-3} -alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl, piperazinocarbonyl, N-(C_{1-3} -alkyl)-piperazinocarbonyl, amino, C_{1-3} -alkylamino, di-(C_{1-3} -alkyl)-amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, C_{2-4} -alkanoyl-amino, N-(C_{1-3} -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino, benzoylamino or N-(C_{1-3} -alkyl)-benzoylamino group,

by an N-(C_{1-3} -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino group which is additionally substituted in the alkyl moiety by a carboxy or C_{1-3} -alkoxycarbonyl group,

by a C_{1-3} -alkylaminocarbonyl or di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl group wherein an alkyl moiety is additionally substituted by a di-(C_{1-3} -alkyl)-amino group, or

by an N-(C_{1-3} -alkyl)- C_{1-3} -alkylsulphonylamino or N-(C_{1-3} -alkyl)-phenylsulphonylamino group wherein the alkyl moiety may additionally be substituted by a cyano, carboxy, C_{1-3} -alkoxycarbonyl, C_{1-3} -alkylamino, di-(C_{1-3} -alkyl)-amino group, aminocarbonyl, C_{1-3} -alkylaminocarbonyl, di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl, piperidinocarbonyl or 2-[di-(C_{1-3} -alkylamino)]-ethylaminocarbonyl group,

a phenyl group optionally substituted by a C_{1-3} -alkyl group wherein the alkyl moiety is substituted by a hydroxy, C_{1-3} -alkoxy, carboxy, C_{1-3} -alkoxy-carbonyl, amino, C_{1-5} -alkylamino, di-(C_{1-5} -alkyl)-amino, C_{2-4} -alkanoylamino, N-(C_{1-3} -alkyl)- C_{2-4} -alkanoylamino, pyrrolidino, dehydropyrrolidino, piperidino, dehydropiperidino, 4-hydroxypiperidino, hexamethyleneimino, morpholino, thiomorpholino, piperazino, 4-(C_{1-3} -alkyl)-piperazino, 4-phenyl-piperazino, 4-(C_{2-4} -alkanoyl)-piperazino, 4-benzoyl-piperazino or imidazolyl group,

whilst the abovementioned saturated cycloalkyleneimino rings may additionally be substituted by a phenyl group or by one or two methyl groups, the abovementioned C_{1-5} -alkylamino and di-(C_{1-5} -alkyl)-amino groups may additionally be substituted by one or two

C₁₋₃-alkyl groups, by a cyclohexyl, hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group, by a phenyl-C₁₋₃-alkyl or phenyl group optionally substituted in the phenyl nucleus by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom or by a methyl or cyano group,

or a methylene group adjacent to the nitrogen atom in the abovementioned cycloalkyleneimino rings may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group, and the abovementioned monosubstituted phenyl groups may additionally be substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl, amino, C₁₋₃-alkylamino or di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

a phenyl ring optionally substituted by one or two C₁₋₃-alkoxy groups may be fused to one of the abovementioned unsubstituted cycloalkyleneimino rings via two adjacent carbon atoms,

the isomers and salts thereof.

4. Substituted indolinones of general formula I according to claim 1, wherein

X denotes an oxygen atom,

R₁ denotes a hydrogen atom,

R₂ denotes a carboxy or aminocarbonyl group wherein the amino moiety may be substituted by one or two C₁₋₃-alkyl groups and the substituents may be identical or different,

R₃ denotes a phenyl group optionally substituted by a methyl group,

R₄ denotes a hydrogen atom and

R₅ denotes a hydrogen atom,

a 3-pyrrolidinyl or 4-piperidinyl group which may be substituted at the nitrogen atom by a C₁₋₃-alkyl group,

5

a phenyl group which is substituted by a C₁₋₃-alkoxy group, whilst the ethoxy and n-propoxy groups may each be terminally substituted by a dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-methylamino, N-benzyl-methylamino or piperidino group,
10 by a phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl group which may be substituted in the phenyl nucleus by a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, by a methyl, methoxy or trifluoromethyl group and additionally at the amine
15 nitrogen atom by a C₁₋₅-alkyl or 2,2,2-trifluoroethyl group,

a phenyl group optionally substituted by a C₁₋₃-alkyl group wherein the alkyl moiety is substituted by a
20 hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxy-carbonyl, amino, C₁₋₅-alkylamino, di-(C₁₋₅-alkyl)-amino, C₂₋₄-alkanoylamino, N-(C₁₋₃-alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino, pyrrolidino, dehydropyrrolidino, piperidino, dehydropiperidino, 4-hydroxypiperidino, hexamethyleneimino, morpholino,
25 thiomorpholino, piperazino, 4-(C₁₋₃-alkyl)-piperazino, 4-phenyl-piperazino, 4-(C₂₋₄-alkanoyl)-piperazino, 4-benzoyl-piperazino or imidazolyl group,

whilst the abovementioned saturated cycloalkyleneimino rings may additionally be substituted
30 by a phenyl group or by one or two methyl groups, the abovementioned C₁₋₅-alkylamino and di-(C₁₋₅-alkyl)-amino groups may additionally be substituted by one or two C₁₋₃-alkyl groups, by a cyclohexyl, hydroxy, C₁₋₃-alkoxy, carboxy, C₁₋₃-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl,
35 C₁₋₃-alkylaminocarbonyl or di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl group, by a phenyl-C₁₋₃-alkyl or phenyl group optionally substituted in the phenyl nucleus by a fluorine,

chlorine, bromine or iodine atom or by a methyl or cyano group,

or a methylene group adjacent to the nitrogen atom in the abovementioned cycloalkyleneimino rings may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group, and the abovementioned monosubstituted phenyl groups may additionally be substituted by a fluorine, chlorine or bromine atom or by a methyl, amino, C₁₋₃-alkylamino or di-(C₁₋₃-alkyl)-amino group, or

a phenyl ring optionally substituted by one or two C₁₋₃-alkoxy groups may be fused to one of the abovementioned unsubstituted cycloalkyleneimino rings via two adjacent carbon atoms,

the isomers and salts thereof.

5. Substituted indolinones of general formula I according to at least one of claims 1 to 4, wherein the group R₂ is in the 5 position.

6. The following substituted indolinones of general formula I according to claim 1:

(a) 3-Z-[1-(4-aminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(b) 3-Z-(1-phenylamino)-1-phenyl-methylene)-5-amido-2-indolinone,

(c) 3-Z-[1-(4-bromophenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(d) 3-Z-[1-(4-dimethylamino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(e) 3-Z-[1-(4-pyrrolidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(f) 3-Z-[1-(4-piperidinomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

5 (g) 3-Z-[1-(4-hexamethyleneiminomethyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(h) 3-Z-[1-(4-(4-benzyl-piperidino)-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

10 (i) 3-Z-[1-(4-(N-butyl-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(j) 3-Z-[1-(4-(N-(phenyl-methyl)-aminomethyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

15 (k) 3-Z-[1-(4-(N-methyl-N-benzyl-amino-methyl)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone,

(l) 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-dimethylcarbamoyl-2-indolinone,

20 (m) 3-Z-[1-(4-piperidino-methyl-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-diethylcarbamoyl-2-indolinone,

25 (n) 3-Z-[1-(4-(3-diethylamino-propoxy)-phenylamino)-1-phenyl-methylene]-5-amido-2-indolinone

and the salts thereof.

30 7. Physiologically acceptable salts of the compounds according to claims 1 to 6.

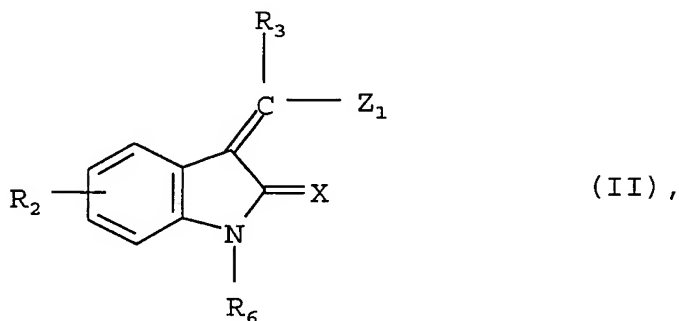
8. Pharmaceutical compositions containing a compound according to at least one of claims 1 to 6 or a salt according to claim 7 optionally together with one or more
35 inert carriers and/or diluents.

9. Use of a compound according to at least one of claims 1 to 6 or a salt according to claim 7 for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for treating excessive or abnormal cell proliferation.

10. Process for preparing a pharmaceutical composition according to claim 8, characterised in that a compound according to at least one of claims 1 to 6 or a salt according to claim 7 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

11. Process for preparing the compounds according to claims 1 to 7, characterised in that

a. a compound of general formula



wherein

X, R₂ and R₃ are defined as mentioned in claims 1 to 6, R₆ denotes a hydrogen atom, a protecting group for the nitrogen atom of the lactam group or a bond to a solid phase and

Z₁ denotes a halogen atom, a hydroxy, alkoxy or aralkoxy group,

is reacted with an amine of general formula



5

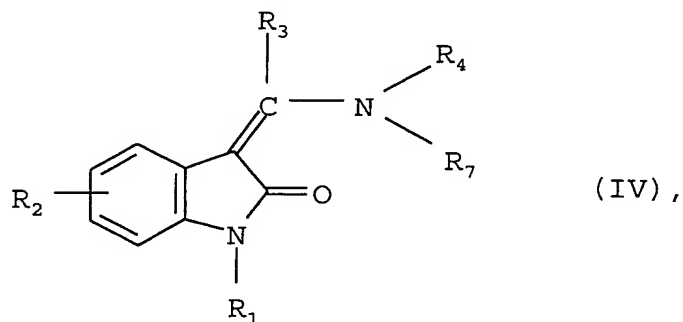
10

wherein

R_4 and R_5 are defined as in claims 1 to 6,
and subsequently, if necessary, any protecting group used
for the nitrogen atom of the lactam group is cleaved or a
15 compound thus obtained is cleaved from a solid phase or

b. in order to prepare a compound of general formula I
which contains an aminomethyl group and where X denotes
an oxygen atom, a compound of general formula

20



25

wherein

R_1 to R_4 are defined as in claims 1 to 6 and

30

R_7 has the meanings given for R_5 in claims 1 to 6, with
the proviso that R_5 contains a cyano group, is reduced and

subsequently if desired a compound of general formula I
thus obtained which contains an alkoxycarbonyl group is
35 converted by hydrolysis into a corresponding carboxy
compound or

a compound of general formula I thus obtained which contains an amino or alkylamino group is converted by alkylation or reductive alkylation into a corresponding alkylamino or dialkylamino compound or

5

a compound of general formula I thus obtained which contains an amino or alkylamino group is converted by acylation into a corresponding acyl compound or

10

a compound of general formula I thus obtained which contains a carboxy group is converted by esterification or amidation into a corresponding ester or aminocarbonyl compound or

15

if necessary a protecting group used during the reactions to protect reactive groups is cleaved or

subsequently if desired a compound of general formula I thus obtained is resolved into the stereoisomers thereof or

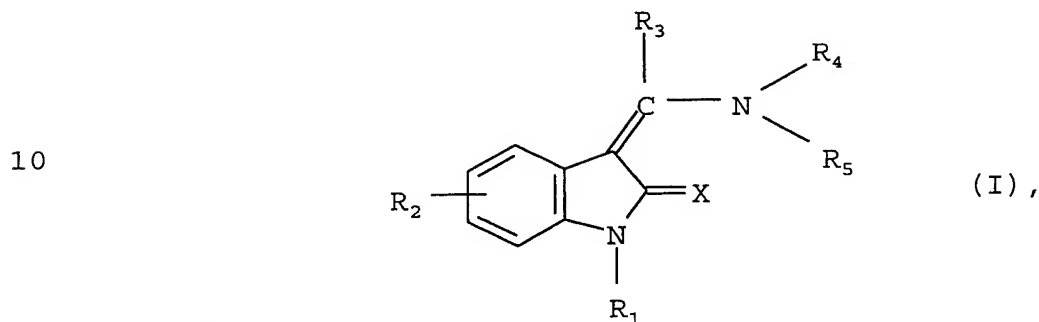
20

a compound of general formula I thus obtained is converted into the salts thereof, particularly, for pharmaceutical use, into the physiologically acceptable salts thereof with an inorganic or organic acid or base.

25

Abstract

5 The present invention relates to substituted indolinones
of general formula



wherein

15 R₁ to R₅ and X are defined as in claim 1, the isomers
thereof and the salts thereof, particularly the
physiologically acceptable salts thereof which have
valuable pharmacological properties, particularly an
inhibitory effect on various kinases and cyclin/CDK
20 complexes and on the proliferation of various tumour
cells, pharmaceutical compositions containing these
compounds, their use and processes for preparing them.